



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO



**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ver folio 127.

☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

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

Dirección: 20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

Domicilio: Antony,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

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

IDENTIFICACIÓN

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

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Baptiste RONAN**
15 allée des Noisetiers,
92140 Clamart,
Francia

3. **Catherine SOUAILLE**
12 avenue Jean Bouin,
94600 Choisy Le Roi,
Francia

5. **Youssef EL-AHMAD**
11 avenue de Verdun,
94000 Créteil,
Francia

7. **Michel TABART**
3 rue Paul Langevin,
91290 La Norville,
Francia

2. **Frank HALLEY**
3 rue de la Mare Adam,
92310 Chaville,
Francia

4. **Fabrice VIVIANI**
46 rue Jules Fossier,
95380 Louvres,
Francia

6. **Eric BACQUE**
123 allée de la Clairière,
91190 Gif sur Yvette,
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2006/000220

Fecha: 1 de febrero de 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/082309 A1

Fecha: 10 de agosto de 2006

6

Título (54)

**1-H-PIRROL-2-CARBOXAMIDAS E IMIDAZOL-5-CARBOXAMIDAS Y SU
USO COMO MODULADORES DE QUINASAS FAK, KDR Y TIE2 PARA
EL TRATAMIENTO DEL CANCER**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 207/34, 233/90; A61K 31/40, 31/4164;
A61P 35/00

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		FR	3 de febrero de 2005	0501092

9	Comprobante de pago No.: 07-57,565	Fecha: 16 de julio de 2007
---	------------------------------------	----------------------------

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
☐	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

4.0

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/082309 A1

Descripción:

Páginas 63 en el idioma original

Páginas 62 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.



**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Consiste 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

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.

REPRESENTATION ET POUVOIR

4576

12457
1875

por el presente nombramos a Richard POUQUEN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o 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^e Henri POMMERY

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Signature

© CAVELIER ABOGADOS

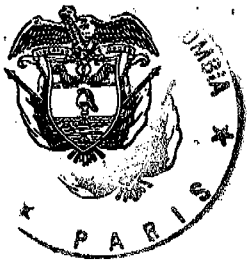
WPPODERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.0)

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.

JUAN MANUEL BOTELO REGINA
NOTARIO

Magali LE PENNEC



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

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

CERTIFICA:

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

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

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

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


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

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

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

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



090: 12457-801-001-7

264/00

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

10-5-2006
RESPONSABILIDAD DEL ESTADO
2006 DEC 01 A 01-20
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Hernando
608553
CIVIL FAMILIAR Y NOTARIAL
DOCUMENTO DESAMPENADA
LAS FUNCIONES DE LEGALIZACION

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 JUL 2007
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

272

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

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

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

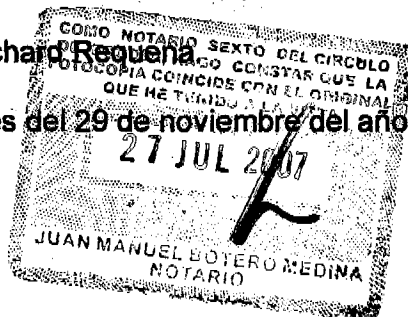
Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

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

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

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

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



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

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

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

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

Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

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



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

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

Jean Jacques H. Torpin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTA FE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



NO SE AGUICE
RESERVA DEL TEXTO

2000 DIC 18 A P. 200

DEFECCIONES LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 JUL 2007

JUAN MANUEL BOTENO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

EXCELENTE

Juan Jacques H. Torpin

495453

Por Pin

COPIA FIRMADA POR EL

DOCUMENTO DE SANTA FE DE BOGOTA

LAS FUNCIONES INDICADAS

99

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (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,

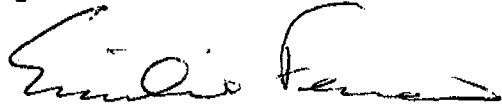


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

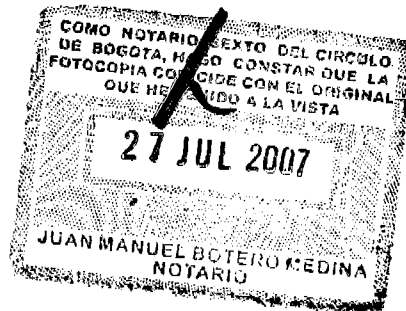
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
09 NOV. 2000

Santafé de Bogotá D. C.

Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente:

German
Cavelier y Emilio
Ferreiro

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

2.877.924 Bta
cc # 438.019.4529

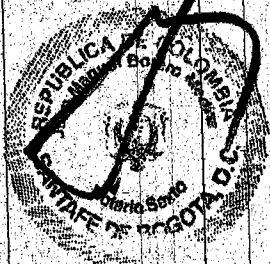
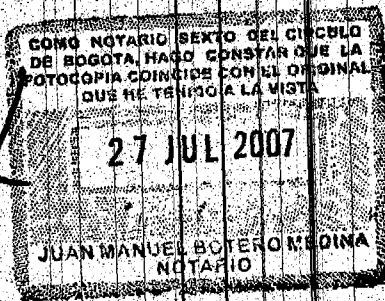
y la(s) Libreta(s) Militar(es):

TP # 832
TP # 31.929

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

German Cavelier

Emilio Ferreiro



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 août 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/082309 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 207/34 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierrick; Aventis Pharma
S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/000220

(22) Date de dépôt international : 1 février 2006 (01.02.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0501092 3 février 2005 (03.02.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA SA [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : RONAN,
Baptiste [FR/FR]; 15, allée des Noisetiers, F-92140 Cla-
mart (FR). HALLEY, Frank [FR/FR]; 3 rue de la Mare
Adam, F-92310 Chaville (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). EL-AHMAD, Youssef
[FR/FR]; 11, avenue de Verdun, F-94000 Créteil (FR).
BACQUE, Eric [FR/FR]; 123, allée de la Clairière,
F-91190 Gif sur Yvette (FR). TABART, Michel [FR/FR];
3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR).

(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, 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,
SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(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).

Publiée :

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

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

(54) Title: 1-H-PYRROLE-2-CARBOXAMIDES AND IMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDES AND USE THEREOF AS FAK,
KDR AND TIE2 KINASE MODULATORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

(54) Titre : 1-H-PYRROLE-2-CARBOXAMIDES ET IMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDES ET LEUR UTILISATION EN TANT
MODULATEURS DES KINASES FAK, KDR ET TIE2 POUR TRAITER LE CANCER

(57) Abstract: The invention relates to substituted imidazoles and pyrroles, compositions containing same, the production method
thereof and the use of same. More specifically, the invention relates to the preparation of substituted imidazoles and pyrroles, com-
positions containing same, the preparation method thereof and the use of same as a medicament, particularly as anti-cancer agents.

(57) Abrégé : Pyrroles et imidazoles substitués, compositions les contenant, procédé de fabrication et utilisation. La présente in-
vention concerne notamment la préparation de pyrroles et imidazoles substitués, des compositions les contenant, leur procédé de
préparation, et leur utilisation comme médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux.

WO 2006/082309 A1

PYROLES ET IMIDAZOLES SUBSTITUES. COMPOSITIONS LES
CONTENANT. PROCEDE DE FABRICATION ET UTILISATION

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

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

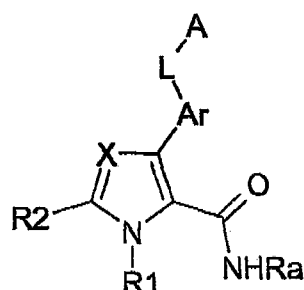
A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie posent des problèmes importants d'effets secondaires et de tolérance par les patients. Ces effets pourraient être limités dans la mesure où les médicaments utilisés agissent sélectivement sur les cellules cancéreuses, à l'exclusion des cellules saines. Une des solutions pour limiter les effets indésirables d'une chimiothérapie peut donc consister en l'utilisation de 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 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 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.

Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier vis-à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, FAK, KDR et Tie2 sont préférées.

H 11

Ces produits répondent à la formule (I) suivante :



5

Formule (I)

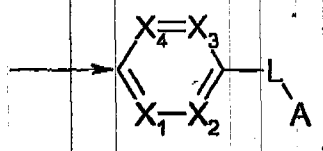
dans laquelle :

- 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) X est choisi parmi CR³ et N ;

6) R² et R³ 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.

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



20 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.

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

R² est préférentiellement H.

25 Des produits préférés selon l'invention sont ceux pour lesquels X est CR³. Au moins l'un des R² ou R³ est préférentiellement un halogène.

R³ est aussi préférentiellement sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, NH₂, 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), C(O)O(R'²), C(O)N(R'²)(R'³); dans lequel chaque R'², R'³ est

30 indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle

12

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
5 hétéroatomes choisis parmi O, S et N.

R3 est plus préférentiellement sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, NH₂, NH-COO-alkyle, -NH-CO-NH-aryle où l'aryle est non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène ou alkyle halogéné, -NH-CO-alkyle, -NH-CO-alkyle-N(alkyle)(alkyle'), -COOH, -COO-alkyle, -COO-alkyle-N(alkyle)(alkyle'), -CO-NH-alkyle-aryle où l'aryle est non substitué ou substitué par un ou plusieurs alcoxy, -CONH₂, -CO-hétérocyclyle où l'hétérocyclyle est non substitué ou substitué par un ou plusieurs alkyles.
10

R1 est préférentiellement H. Ra est préférentiellement H.

Des substituants L-A préférés sont avantageusement choisis parmi NH-CO-NH-A et NH-SO₂-A.
15

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

Des produits conformes à l'invention ont de préférence un substituant A qui est sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle, pyrimidyle, thiénylène, furylène, pyrrolylène, 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, alkyle substitué, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, O-alkyle, O-alkyle substitué, 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.
25
30

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
 5 simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant éventuellement de 1 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,
 10 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
 15 A est disubstitué, les deux substituants de A peuvent former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant éventuellement de 1 à 3 hétéroatomes.

D'autres substituants A préférés sont substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂,
 20 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), (C1-C6)alkyle, (C2-C6)alkylène, (C2-C6)alkynyle, aryle, hétéroaryle, O-(C1-C6)alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-(C1-C6)alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi (C1-
 25 C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons comportant de 0 à 3 hétéroatomes
 30 choisis parmi O, N et S; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.

Des produits préférés selon la présente invention sont choisis parmi :

13/17

- 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
4-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 5 Chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
4-Acétylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 10 4-(2-Diméthylamino-acétylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
4-Benzoylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 15 4-Nicotinoylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
- 20 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
- 25 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-o-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
- 30 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-m-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
- 35

- 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(p-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
10 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
15 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-méthyl-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
20 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
25 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
30 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-chloro-4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
35

- 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
Acide 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylique,
5 4-(2,4-Diméthoxy-benzylamino)carbonyl-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2,4-di-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-(4-méthyl-
10 pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle,
15 4-Chloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
5-Chloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
5-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-3H-imidazole-4-
20 carboxamide.

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

- 1) non chirale, ou
- 2) racémique, ou
- 3) enrichie en un stéréoisomère, ou
- 25 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
30 comprenant un produit selon l'invention, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

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

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

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

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

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

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la streptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélatamine
- 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)

1516

- 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
- 20 • 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.

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 :

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.

18
16

1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées avec 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
5 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)
10 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
15 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
20 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

30 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
35 l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse

en présence de VEGF exogène (Vascular Endothelial Growth Factor : facteur de croissance vasculaire endothélial) (Strawn et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Ce processus a été démontré notamment à l'aide de mutants VEGF-R2 (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

2A
12

d'infections adénovirales ou d'injections du domaine extracellulaire de Tie-2 (Tek) dans des modèles de xénographe de tumeur du sein et de mélanome.

- Les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation se fait de façon inappropriée (c'est-à-dire dans la
- 5 rétinopathie diabétique, l'inflammation chronique, le psoriasis, le sarcome de Kaposi, la néovascularisation chronique due à la dégénérescence maculaire, l'arthrite rhumatoïde, l'hémoangiome infantile et les cancers).

Définitions

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

- 10 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-diméthyl-
- 15 propyle, 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
- 20 ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylènyle, 1-méthyléthylènyle, prop-1-ènyle, prop-2-ènyle, Z-1-méthylprop-1-ènyle, E-1-méthylprop-1-ènyle, Z-1,2-diméthylprop-1-ènyle, E-1,2-diméthylprop-1-ènyle, but-1,3-diènyle, 1-méthylidènylprop-2-ènyle, Z-2-méthylbut-1,3-diènyle, E-2-méthylbut-1,3-diènyle, 2-méthyl-
- 25 1-méthylidènylprop-2-ènyle, undéc-1-ènyle et undéc-10-ènyle 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
- 30 éthynyle; prop-1-ynyle; prop-2-ynyle; et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

Le terme « aryle » fait référence à un substituant aromatique mono- ou polycyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone. Les substituants phényle,

napht-1-yle ;²napht-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 ; pyrrol-2-yle ; pyrrol-3-yle ; furyle ; thienyle ; imidazolyle ; oxazolyle ; thiazolyle ; isoxazolyle ; isothiazolyle ; 1,2,4-triazolyle ; oxadiazolyle ; thiadiazolyle ; tétrazolyle ; pyridyle ; pyrimidyle ; pyrazinyle ; 1,3,5-triazinyle ; indolyle ; benzo[b]furyle ; benzo[b]thiényle ; indazolyle ; benzimidazolyle ; azaindolyle ; quinoléyle ;
 10 isoquinoléyle ; carbazolyle ; et acridyle sont des exemples de substituant hétéroaryle.

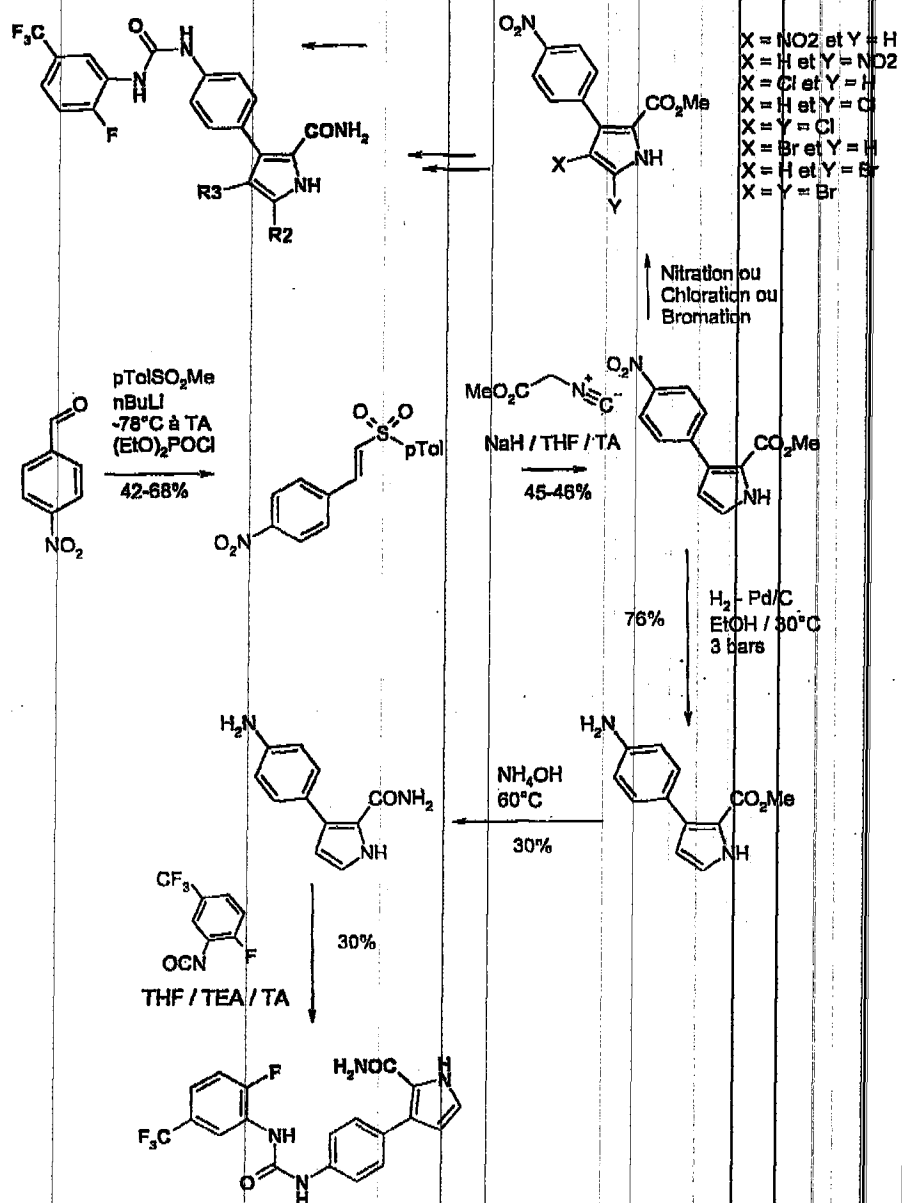
Le terme « hétéroatome » fait référence ici à un atome au moins divalent, différent du carbone. N ; O ; S ; et Se sont des exemples d'hétéroatome.

Le terme « cycloalkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 3 à 12 atomes de carbone. Les
 15 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 ; alkyle halogéné ; aryle ; aryle substitué par un ou plusieurs groupements alcoxy ; 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 ;
 30 S-alkyle ; S-aryle ; S(O₂)H ; S(O₂)-alkyle ; S(O₂)-aryle ; SO₃H ; SO₃-alkyle ; SO₃-aryle ; CHO ; C(O)-alkyle ; C(O)-aryle ; C(O)OH ; C(O)O-alkyle ; C(O)O-aryle ; OC(O)-alkyle ; OC(O)-aryle ; C(O)NH₂ ; C(O)NH-alkyle ; C(O)NH-aryle ; NHCHO ; NHC(O)-alkyle ; NHC(O)-aryle ; NH-cycloalkyle ; NH-hétérocyclyle.

Schéma 1



- 5 Les schémas ci-dessous sont illustratifs des méthodes utilisées pour la préparation des exemples concernant les imidazoles 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.

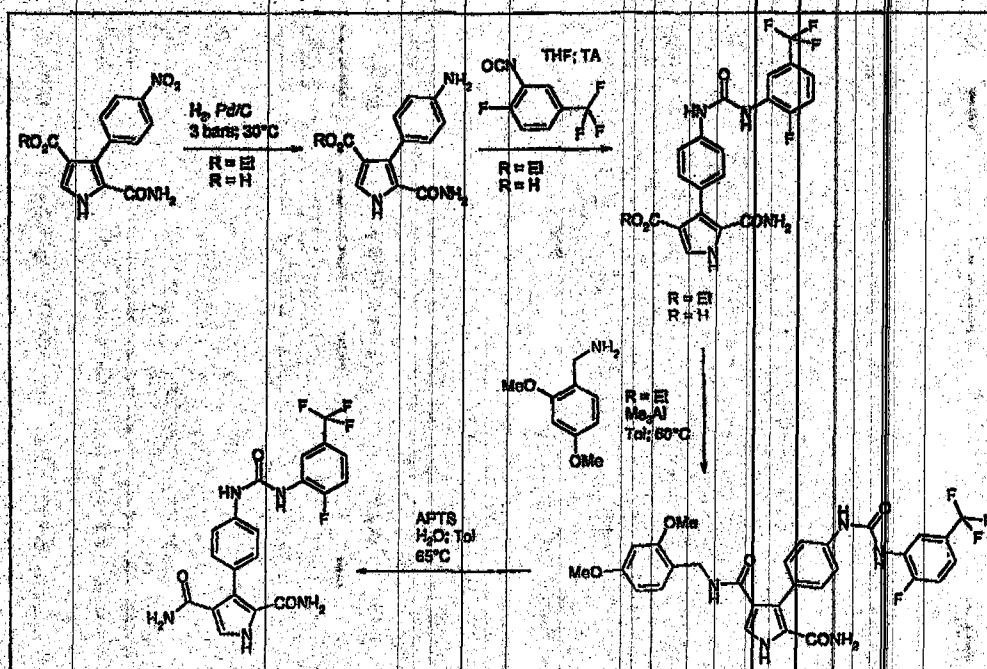
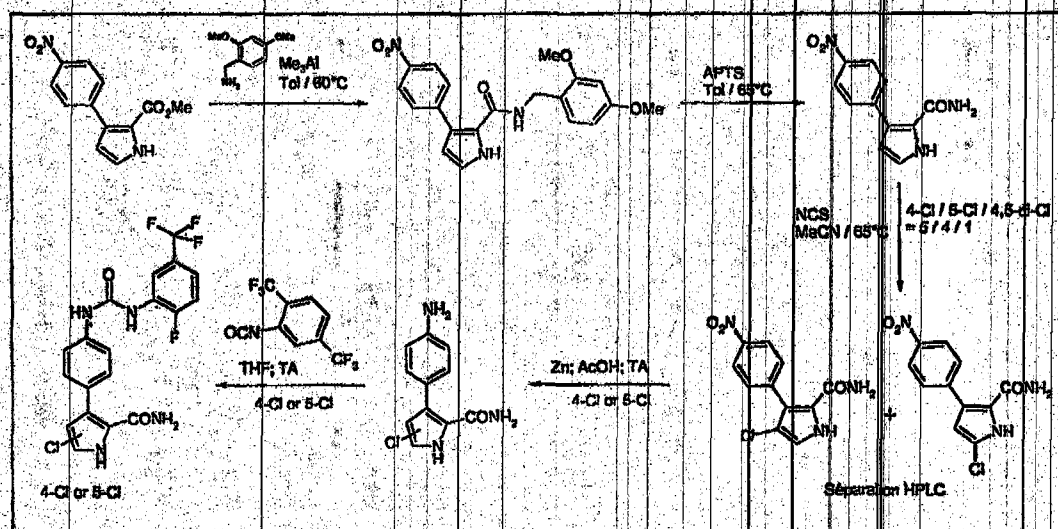


Schéma 5



- 5 Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amino, carboxyle et alcool afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme
- 10 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 de la fonction carboxyle, on peut citer les esters (méthoxyméthylester, benzylester par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction alcool,
- 5 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 Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience.

- Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les
- 10 méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères, diastéréoisomères des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

- Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être
- 15 éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique, par action d'un tel acide au sein d'un solvant, par exemple organique tel un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

- Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent être
- 20 éventuellement transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec des bases azotées selon les méthodes connues en 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 de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

- 25 Ces sels font également partie de l'invention.

- Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction basique libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et un acide minéral ou organique. Des sels pharmaceutiquement acceptables incluent les chlorures, nitrates, sulfates,
- 30 hydrogénosulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogénophosphates, dihydrogénophosphates, métaphosphates, pyrophosphates, acétates, propionates, acrylates, 4-hydroxybutyrates, caprylates, caproates, décanoates, oxalates, malonates, succinates, 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.

- 5 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
- 10 aminés basiques tels qu'ammoniac, arginine, histidine, pipéridine, morpholine, pipérazine, triéthylamine.

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

- Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle
- 15 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
- 20 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.
- 25 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:

- 30 Les produits peuvent être purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters

21
22

modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système était contrôlé par le logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C₁₈, 5µM, 19x50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élution des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95% d'acétonitrile contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millième de l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75% vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25% restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion [M+H]⁺ et/ou au [M+Na]⁺. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à [M+2H]⁺⁺ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée (MW/2) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion [M+2H]⁺⁺ et/ou [M+Na+H]⁺⁺ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été 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)

30 Spectromètre de masse Finnigan SSQ7000 ; domaine de masse m/z=29-900 ; énergie des électrons 70eV ; température de la source 70 °C ; gaz réactant Cl ammoniac ; EI=ionisation par impact d'électrons ; Cl= ionisation chimique.

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

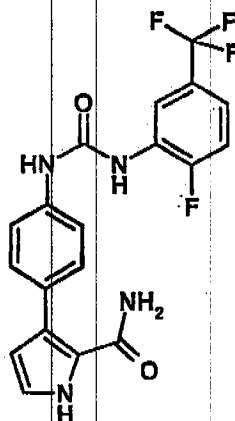
35 Couplage LC-MS-DAD-ELSD :

MS : Waters-Micromass Platform II; LC : Agilent HP 1100 ; colonne Hypersil GOLD Thermo C18; 3X50 mm, 2.5 μ m; éluant: gradient Eau (avec Acide Formique 0,1%) + acetonitrile ; UV : DAD (λ =200-400nm).

5 MS : Waters-Micromass ZQ; LC : Agilent HP 1100 ; colonne Xbridge Waters C18, 3X50 mm, 2.5 μ m; éluant: gradient Eau (avec Acide Formique 0,1%) + acetonitrile ; UV : λ =254nm.

10 Spectre RMN ^1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K.

Exemple 1



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

15 A 0,490 g (2,435 mmol) de 3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 35 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,704 cm^3 de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate et 0,678 cm^3 de triéthylamine. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel

20 est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 40 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 20 cm^3 d'eau et 30 cm^3 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 1,1 g d'un solide jaune qui

25 est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acetonitrile (90 / 5 / 5 puis 1 / 1 / 0 en volumes)]. Après concentration des

22
22

fractions sous pression réduite, on obtient 0,3 g de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune fondant à 236°C ; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) : 6,15 (t, J = 2,5 Hz : 1H) ; 6,89 (t, J = 2,5 Hz : 1H) ; de 6,10 à 7,30 (mt très étalé : 2H) ; de 7,34 à 7,42 (mt : 3H) ; de 7,44 à 7,54 (mt : 3H) ; 8,63 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,90 (d large, J = 3 Hz : 1H) ; 9,21 (s large : 1H) ; 11,4 (s large : 1H) .

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

- 10 Une suspension de 0,3 g (1,387 mmol) de 3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle dans 50 cm³ d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 22% est chauffée en autoclave à une température voisine de 50°C, sous 12 bars, pendant 20 heures. Après arrêt du chauffage puis retour à température et pression ambiantes, le mélange réactionnel est concentré à sec sous
- 15 pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,31 g d'un solide orange qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (96 / 2 / 2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,085 g de 3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune; M.W.=201, IE: m/z = 201 M⁺, m/z = 184 [M-NH₃]⁺, m/z=155 [M-H₂CONH₂]⁺.
- 20

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

- A une suspension de 0,1 g (0,942 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 35 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1 g
- 25 (4,061 mmol) de 3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle. Après 20 heures d'hydrogénation en autoclave sous 3 bars d'hydrogène, à une température voisine de 35°C, le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur est rincé avec 2 fois 5 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,67 g de 3-(4-amino-
- 30 phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide orange; M.W.=216, IE: m/z = 216 M⁺, m/z = 184 [M-CH₃OH]⁺, m/z=155 [M-H₂COOCH₃]⁺.

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

A une suspension de 1,62 g (40,63 mmol) d'hydruure de sodium à 60% dans de l'huile minérale dans 100 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte en 25 minutes à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, un mélange de 5,87 g (19,35 mmol) de 1-[(E)-2-(4-méthyl-phényl)-sulfonyl-vinyl]-4-nitro-benzene et 3,7 cm³ (38,7 mmol) d'isocynoacétate de méthyle en solution dans 150 cm³ de tétrahydrofurane. Après 5 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est repris dans un mélange de 100 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm³ d'eau et 150 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 5,3 g d'une huile brune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,12 g de 3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate, sous forme d'un solide jaune ; M.W.=246, IE: m/z = 246 M⁺, m/z = 214 [M-CH₃OH]⁺.

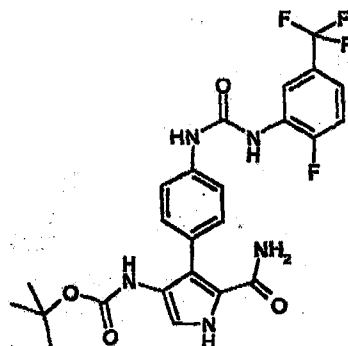
Le 1-[(E)-2-(4-méthyl-phényl)-sulfonyl-vinyl]-4-nitro-benzene peut être préparé de la manière suivante :

A 15 g (85,47 mmol) de méthyl p-tolyl sulfone en solution dans 450 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, 117,5 cm³ (188 mmol) d'une solution de n-butyllithium à 1,06M dans l'hexane. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de 0°C, on ajoute, sous atmosphère d'argon, 13 cm³ (85,47 mmol) de diéthylchlorophosphate en solution dans 70 cm³ de tétrahydrofurane. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de 0°C, on refroidit le mélange réactionnel à une température voisine de -78°C puis on ajoute, sous atmosphère d'argon, 13,05 g (85,47 mmol) de 4-nitrobenzaldéhyde en solution dans 130 cm³ de tétrahydrofurane. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de -78°C, on laisse remonter la température du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, on ajoute 100 cm³ d'eau et on concentre sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide beige. Ce solide est agité dans 250 cm³ d'eau pendant 20 minutes, filtré, lavé avec 3 fois 40 cm³ d'eau, séché à l'étuve sous pression réduite (2,7 kPa) à 35°C pendant 5 heures pour donner 25,43 g de 1-[(E)-2-(4-méthyl-phényl)-sulfonyl-

203
127

vinyl]-4-nitro-benzene, sous forme d'un solide beige fondant à 176°C ;
M.W.=303, IE: $m/z = 303$ M^+ , $m/z = 239$ $[M-SO_2]^+$, $m/z=139$ $[CH_3-Ph-SO]^+$.

Exemple 2



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

- A 0,096 g (0,303 mmol) de 4-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 11 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,044 cm³ de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 40 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé par 3 fois 15 cm³ d'eau et 15 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 0,181 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (90 / 5 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,15 g de 4-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 1,35 (s large, 9H) ; 5,70 (m étalé, 1H) ; 6,88 (s large, 1H) ; 7,05 (m étalé, 1H) ; 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,49 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,70 (s large, 1H) ; 8,62 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 9,03 (s large, 1H) ; 9,36 (s, 1H) ; 11,3 (s large, 1H) ; ES⁺ $m/z=522$: $[M+H]^+$; ES⁻ $m/z=520$: $[M-H]^-$.
- 25 Le 4-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 0,024 g (0,222 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 63 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,331 g (0,956 mmol) de 4-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide. Après 5 heures d'hydrogénation en autoclave sous 4
5 bar d'hydrogène, à une température voisine de 40°C, le mélange réactionnel est filtré. Le catalyseur est rincé avec 2 fois 15 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,3 g de 4-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc fondant vers 142°C; EI: m/z=316 M⁺; m/z=260
10 [M-tBu]⁺; m/z=243 [M-OtBu]⁺; m/z=199 [243-CONH₂]⁺; m/z=57: [tBu]⁺ pic de base.

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

A 0,45 g (1,635 mmol) d'acide 5-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-
15 carboxylique en suspension dans 15 cm³ d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 5°C, sous atmosphère d'argon, 0,241 cm³ de triéthylamine puis 0,370 cm³ d'azoture de diphénoxyphosphoryle. On laisse le milieu réactionnel évoluer en 30 minutes jusqu'à une température voisine de 20°C puis on chauffe 2,5 heures à une température voisine de 60°C. Le
20 mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile brune qui est repris dans 25 cm³ de *tert*-butanol. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,56 g d'un solide ocre qui est purifié par chromatographie-flash [éluant :
25 dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (96 / 2 / 2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,331 g de 4-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) : ; EI: m/z=346 M⁺; m/z=290 [M-tBu]⁺; m/z=273 [M-OtBu]⁺; m/z=229 [273-
30 CONH₂]⁺; m/z=57 [tBu]⁺ pic de base.

L'acide 5-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 2,8 g (9,232 mmol) de 5-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle dans 33,6 cm³ (0,614 mol) d'acide sulfurique
35 concentré est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 2 heures.

24
m

Le mélange réactionnel est versé lentement et sous agitation sur 350 cm³ d'eau glacée. Après 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3. Le solide est lavé avec 4 fois 100 cm³ d'eau glacée puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 45°C pendant 24 heures, pour donner 2,25 g d'acide 5-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylique, sous forme d'un solide beige; ES⁺: m/z=276: [M+H]⁺; ES⁻: m/z=274: [M-H]⁻.

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

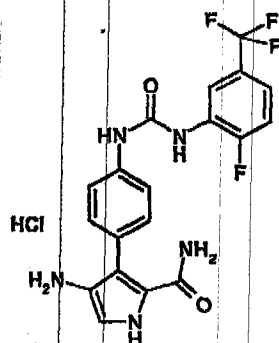
- 10 A 18 g (69,16 mmol) de 4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle en suspension dans 300 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de -24°C, sous atmosphère d'argon, 8,1 cm³ (91,29 mmol) d'isocyanate de chlorosulfonyl en solution dans 100 cm³ de dichlorométhane. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de -
- 15 24°C, on laisse le milieu réactionnel évoluer en 2 h jusqu'à une température voisine de 20°C. Après avoir amorcé la cristallisation à l'aide d'une baguette de verre, le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 5°C puis filtré sur verre fritté N°3. Le solide est lavé
- 20 avec 3 fois 40 cm³ de dichlorométhane puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 40°C pendant 3 heures. Le solide est alors mis en suspension dans 500 cm³ d'eau ; le mélange résultant est ensuite chauffé à une température voisine de 40°C pendant 3 heures puis refroidi à une température voisine de 5°C pendant 1 heure avant filtration sur
- 25 verre fritté N°3. Le solide est lavé successivement avec 2 fois 50 cm³ d'eau et 2 fois 30 cm³ d'éther de pétrole puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 40°C pendant 16 heures pour donner 15,4 g de 5-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide beige; EI: m/z=303: M⁺; m/z=274 [M-CH₂CH₃]⁺; m/z=258 [M-OCH₂CH₃]⁺; m/z=241 [258-OH]⁺ pic de base.
- 30

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,
- 35 à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, un mélange de

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 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 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 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 - C₂H₅O⁺), m/z=169 (215-NO₂).

Exemple 3



25 Chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide

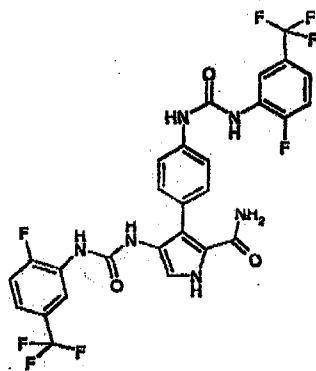
A 0,15 g (0,288 mmol) de 4-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide en

25

suspension dans 1 cm³ de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,72 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4 N dans le dioxane. Après 5 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (gradient de 90 / 5 / 5 à 80 / 10 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 85 mg d'un solide jaune qui est ensuite agité dans 4 cm³ de pentane pendant 16h. Après filtration sur verre fritté N°3, le solide est lavé avec 2 fois 1 cm³ de pentane puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 40°C pendant 4 heures pour donner 47 mg de chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune fondant vers 174°C ; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d6, δ en ppm) de 5,30 à 8,00 (m très étalé, 2H) ; 6,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,50 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,63 (d large, J = 7,0 Hz, 1H) ; 8,96 (s large, 1H) ; 9,29 (s, 1H) ; 10,7 (s large, 1H) ; ES⁺: m/z=422: [M+H]⁺ ; ES⁻: m/z=420: [M-H]⁻.

Le 4-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 4



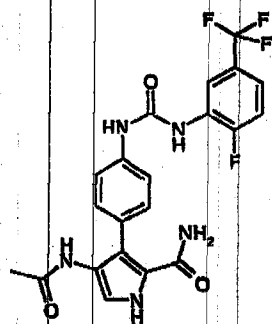
4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide

A 0,107 g (0,254 mmol) de chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution

dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,037 cm³ de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate et 0,035 cm³ de triéthylamine. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé successivement avec 2 fois 15 cm³ d'eau et 15 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,27 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (7 / 3 en volumes) puis dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (90 / 5 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,079 g de 4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc fondant entre 186 et 190°C ; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 5,62 (m très étalé, 1H) ; 7,02 (m très étalé, 1H) ; 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,32 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,42 (dd, J = 8,5 et 11,5 Hz, 1H) ; 7,51 (dd, J = 8,5 et 11,5 Hz, 1H) ; 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,64 (m, 2H) ; 9,06 (s large, 1H) ; 9,12 (s large, 1H) ; 9,45 (s large, 1H) ; 11,3 (s large, 1H) ; ES⁺: m/z=627: [M+H]⁺.

Le chlorhydrate du 4-amino-3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 3.

Exemple 5



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

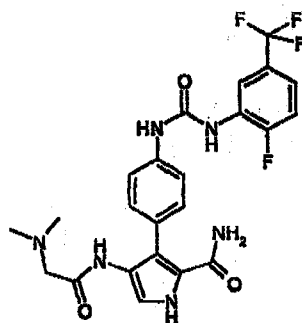
26
18

A 0,15 g (0,328 mmol) de chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 4,5 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,023 cm³ de chlorure d'acétyle, 0,091 cm³ de triéthylamine et 8 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 15 cm³ de dichlorométhane puis lavé avec 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est recristallisé à chaud dans 5 cm³ de dichlorométhane. Le solide recristallisé est filtré sur verre fritté N°3, lavé avec 2 fois 3 cm³ de dichlorométhane puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 40°C pendant 5 heures pour donner 0,084 g de 4-acétylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 228,5°C ; ES⁺: m/z=464: [M+H]⁺.

R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 1,87 (s, 3H) ; 5,62 (m étalé, 1H) ; 7,03 (m étalé, 1H) ; 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,50 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,62 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 9,02 (s large, 1H) ; 9,36 (s large, 1H) ; 11,3 (s large, 1H) ;

Le chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 3.

Exemple 6



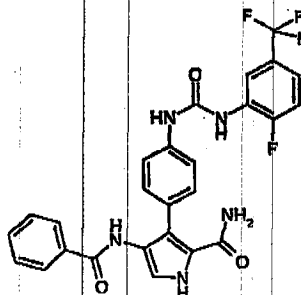
4-(2-Diméthylamino-acétylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide

A 0,15 g (0,328 mmol) de chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 4,5 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,052 g de chlorhydrate du chlorure de diméthylamino acétyle, 0,091 cm³ de triéthylamine et 8 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 15 cm³ de dichlorométhane puis lavé avec 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 148 mg d'un solide beige qui est purifié par chromatographie-flash [éluant: dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (82 / 9 / 9 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,107 g de 4-(2-diméthylamino-acétylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune fondant à 178°C ; ES⁺: m/z=507: [M+H]⁺.

R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 2,14 (s, 6H) ; 2,91 (s, 2H) ; 5,79 (m étalé, 1H) ; 7,06 (m étalé, 1H) ; de 7,25 à 7,31 (m, 3H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,61 (m, 1H) ; 8,68 (s, 1H) ; 9,11 (s large, 1H) ; 9,49 (s large, 1H) ; 11,35 (s large, 1H) ;

Le chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 3.

Exemple 7



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

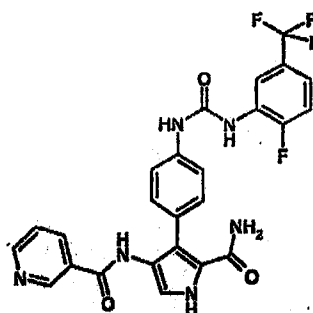
A 0,15 g (0,328 mmol) de chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution

27
B

dans 4,5 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,038 cm³ de chlorure de benzoyle et 0,091 cm³ de triéthylamine. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 15 cm³ de dichlorométhane puis lavé avec 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est recristallisé à chaud dans 5 cm³ de méthanol. Le solide recristallisé est filtré sur verre fritté N°3, lavé avec 2 fois 2 cm³ de méthanol puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 35°C pendant 5 heures pour donner 0,075 g de 4-benzoylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 239,7°C ; ES⁺: m/z=526: [M+H]⁺.

Le chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 3.

Exemple 8

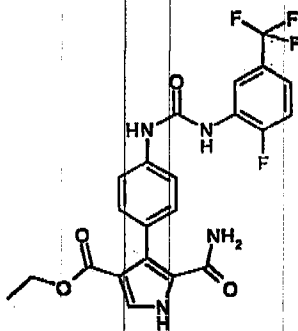


4-Nicotinoylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide

A 0,15 g (0,328 mmol) de chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 4,5 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,058 g de chlorhydrate du chlorure de nicotinoyle, 0,091 cm³ de triéthylamine et 8 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 16 heures d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est dilué avec 15 cm³ de dichlorométhane puis lavé avec 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 148 mg

- d'un solide beige qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (82 / 9 / 9 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,01 g de 4-nicotinoylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune ; R.M.N. ^1H (400 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm) 5,85 (m étalé, 1H) ; 7,12 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,38 (m, 1H) ; de 7,45 à 7,53 (m, 4H) ; 8,10 (m, 1H) ; 8,61 (m, 1H) ; 8,68 (dd, $J = 1,5$ et 5,0 Hz, 1H) ; 8,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 8,93 (m, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 9,52 (s, 1H) ; 11,5 (s large, 1H) ; ES^+ : $m/z=527$: $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10 Le chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 3.

Exemple 9



- 15 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle
- A 0,23 g (0,842 mmol) de 5-carbamoyl-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle en solution dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,122 cm^3 (0,842 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 40 cm^3 d'acétate d'éthyle puis lavé successivement avec 2 fois 30 cm^3 d'eau et 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,431 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (94 / 3 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,345 g d'un solide jaune qui est ensuite agité

28
28

dans 5 cm³ de dichlorométhane pendant 1 heure. Après filtration sur verre fritté N°3, le solide est lavé avec 2 fois 3 cm³ de dichlorométhane puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 30°C pendant 4 heures pour donner 0,333 g de 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide jaune fondant à 179°C ; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d6, δ en ppm) 1,05 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 5,45 (m étalé, 1H) ; 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,25 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,49 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,62 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 9,01 (s large, 1H) ; 9,36 (s, 1H) ; 12,1 (s large, 1H) ; ES⁺: m/z=479: [M+H]⁺ ; ES⁻: m/z=477: [M-H]⁻.

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

A une suspension de 0,204 g (1,912 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 140 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 2,5 g (8,243 mmol) de 5-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle. Après 4 heures d'hydrogénation en autoclave sous 4 bar d'hydrogène, à une température voisine de 35°C, le mélange réactionnel est filtré; le catalyseur est ensuite rincé avec 2 fois 20 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est engagé une seconde fois dans une réaction d'hydrogénation dans les mêmes conditions que précédemment. On obtient ainsi, après un traitement similaire à celui décrit ci-dessus, 1,93 g de 5-carbamoyl-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide jaune; EI: m/z=273: M⁺ pic de base; m/z=256 [M-NH₃]⁺; m/z=228 [M-CONH₃]⁺.

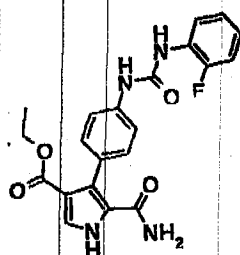
Le 5-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2.

Les produits des exemples 10 à 37 peuvent être préparés par analogie à l'exemple 9 à partir du 5-carbamoyl-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle et de l'aryl isocyanate correspondant, les LCMS ont été faites sur un spectromètre LCT de Micromass, avec une colonne Highpurity C18 50 x 4,6 mm particules de 5 μ m de chez Thermo, le gradient passant à

90 % en acétonitrile en 5 mn (conditions initiales: 95 % eau avec 0,5 % de TFA - 5 % acétonitrile) :

:

Exemple 10

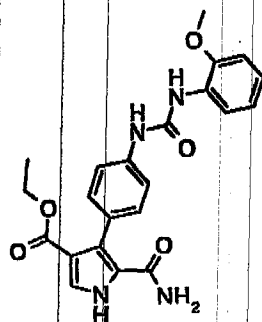


5

5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

ES⁺: m/z = 411 [M+H]⁺, temps de rétention 4,3 min.

10 Exemple 11

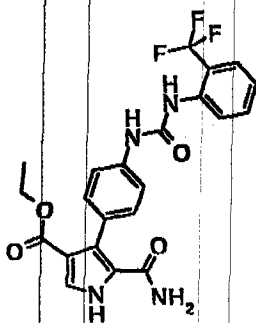


5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

ES⁺: m/z = 423 [M+H]⁺, temps de rétention 4,3 min.

15

Exemple 12

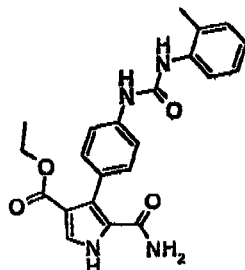


5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

28
mg

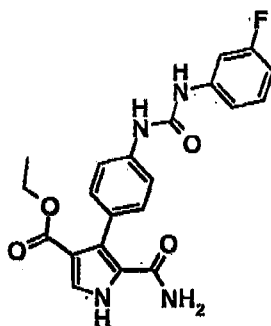
ES⁺: m/z = 461 [M+H]⁺, temps de rétention 4,5 min.

Exemple 13



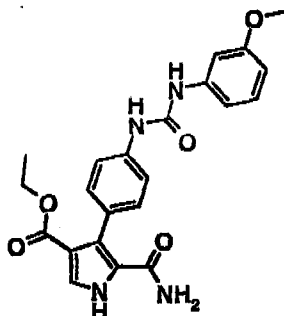
- 5 5-Carbamoyl-4-[4-(3-o-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle
ES⁺: m/z = 407 [M+H]⁺, temps de rétention 4,2 min.

Exemple 14



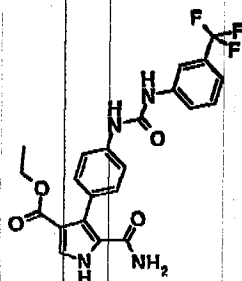
- 10 5-Carbamoyl-4-[4-[3-(3-fluoro-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle
ES⁺: m/z = 411 [M+H]⁺, temps de rétention 4,3 min.

Exemple 15



- 15 5-Carbamoyl-4-[4-[3-(3-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle
ES⁺: m/z = 423 [M+H]⁺, temps de rétention 4,2 min.

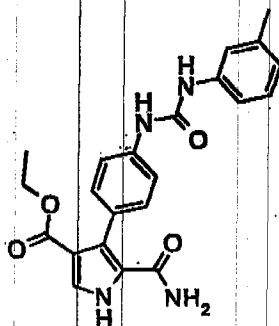
Exemple 16



5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

5 ES⁺: m/z = 461 [M+H]⁺, temps de rétention 4,7 min.

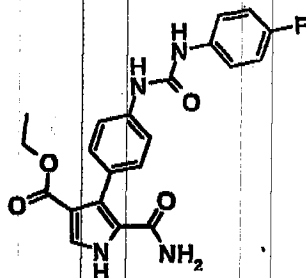
Exemple 17



5-Carbamoyl-4-[4-(3-m-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

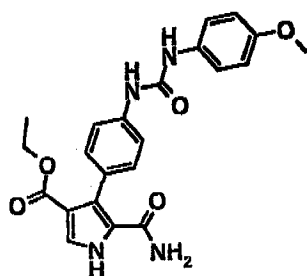
10 ES⁺: m/z = 407 [M+H]⁺, temps de rétention 4,4 min.

Exemple 18



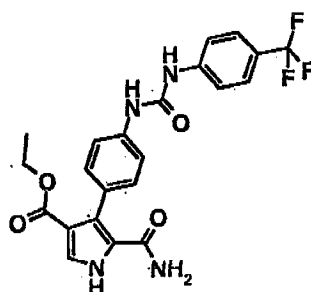
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

15 ES⁺: m/z = 411 [M+H]⁺, temps de rétention 4,2 min.

30
30**Exemple 19**

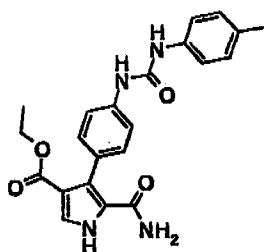
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

5 ES⁺: m/z = 423 [M+H]⁺, temps de rétention 4,1 min.

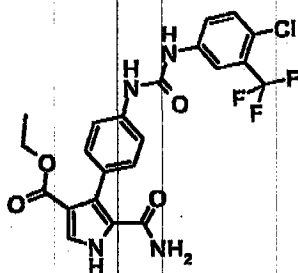
Exemple 20

5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

10 ES⁺: m/z = 461 [M+H]⁺, temps de rétention 4,8 min.

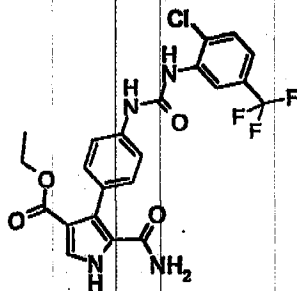
Exemple 21

15 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(p-tolyl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle
ES⁺: m/z = 407 [M+H]⁺, temps de rétention 4,4 min.

Exemple 22

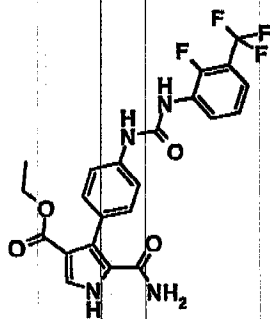
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

5 ES⁺: m/z = 495 [M+H]⁺, temps de rétention 5 min.

Exemple 23

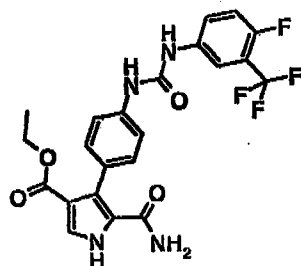
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

10 ES⁺: m/z = 495 [M+H]⁺, temps de rétention 5 min.

Exemple 24

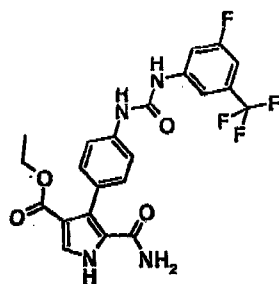
15 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

ES⁺: m/z = 479 [M+H]⁺, temps de rétention 4,8 min.

31
3**Exemple 25**

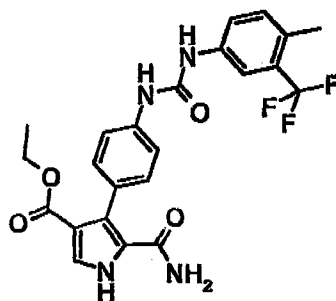
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

5 ES⁺: m/z = 479 [M+H]⁺, temps de rétention 4,8 min.

Exemple 26

5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

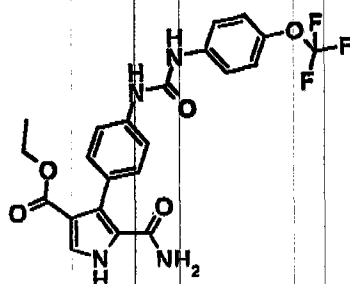
10 ES⁺: m/z = 479 [M+H]⁺, temps de rétention 4,9 min.

Exemple 27

15 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-méthyl-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

ES⁺: m/z = 475 [M+H]⁺, temps de rétention 4,9 min.

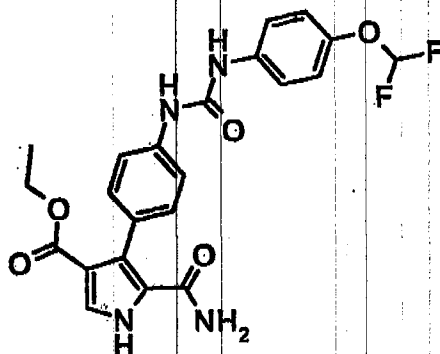
Exemple 28



5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

5 ES⁺: m/z = 477 [M+H]⁺, temps de rétention 4,8 min.

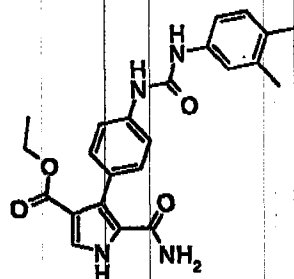
Exemple 29



10 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

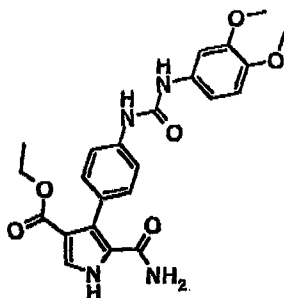
ES⁺: m/z = 459 [M+H]⁺, temps de rétention 4,4 min.

Exemple 30



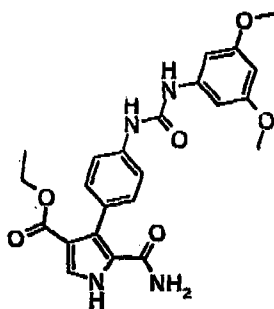
15 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

ES⁺: m/z = 421 [M+H]⁺, temps de rétention 4,5 min.

32
32**Exemple 31**

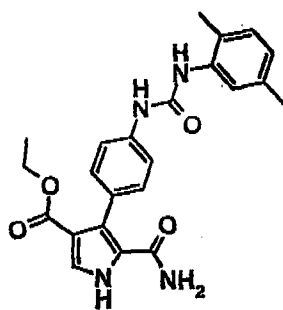
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

5 ES⁺: m/z = 453 [M+H]⁺, temps de rétention 3,8 min.

Exemple 32

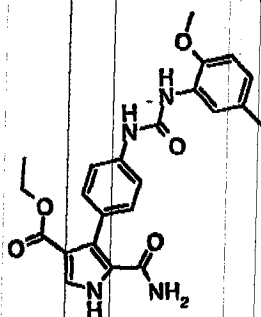
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

10 ES⁺: m/z = 453 [M+H]⁺, temps de rétention 4,2 min.

Exemple 33

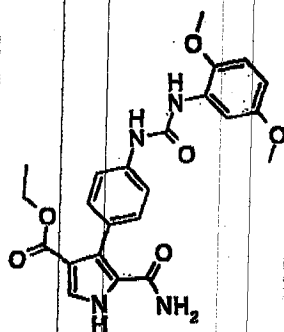
15 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

ES⁺: m/z = 421 [M+H]⁺, temps de rétention 4,5 min.

Exemple 34

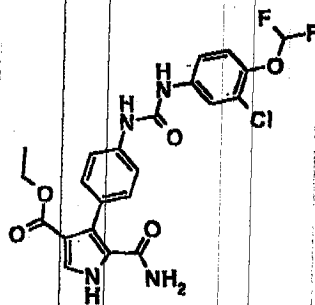
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

5 ES⁺: m/z = 437 [M+H]⁺, temps de rétention 4,6 min.

Exemple 35

5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

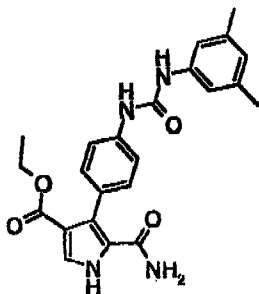
10 ES⁺: m/z = 453 [M+H]⁺, temps de rétention 4,3 min.

Exemple 36

15 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-chloro-4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

ES⁺: m/z = 493 [M+H]⁺, temps de rétention 4,7 min.

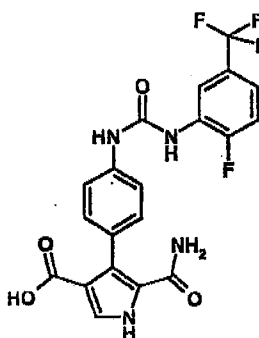
Exemple 37



5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

- 5 ES⁺: m/z = 421 [M+H]⁺, temps de rétention 4,6 min.

Exemple 38



Acide 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylique

- 10 A 0,14 g (0,497 mmol) de chlorhydrate de l'acide 5-carbamoyl-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylique en solution dans 18 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,072 cm³ (0,497 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate et 0,07 cm³ (0,497 mmol) de triéthylamine. Après 5 heures
- 15 d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant: dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (gradient de 90 / 5 / 5 à 80 / 10 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un solide qui est
- 20 ensuite agité dans 5 cm³ de pentane pendant 3 heures. Après filtration sur verre fritté N°3, le solide est lavé avec 2 fois 1 cm³ de pentane puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 30°C pendant 15 heures pour donner 0,105 g d'acide 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-

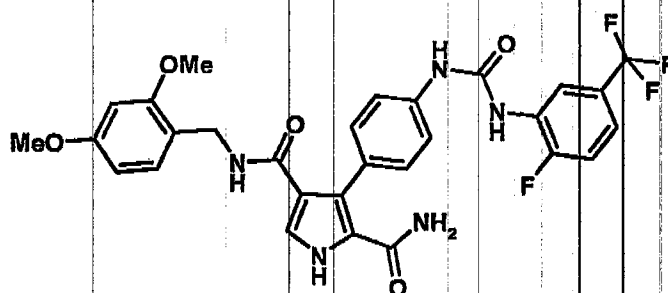
trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylique, sous forme d'un solide jaune fondant à 194°C ; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) : 5,37 (m étalé, 1H) ; 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,23 (m masqué, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,50 (m partiellement masqué, 1H) ; 8,64 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,35 (s, 1H) ; 11,6 (m étalé, 1H) ; 12,05 (s large, 1H) ; ES⁺: m/z=451: [M+H]⁺ ; ES⁻: m/z=449: [M-H]⁻.

Le chlorhydrate de l'acide 5-carbamoyl-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

- 10 A une suspension de 0,135 g (0,126 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,15 g (0,545 mmol) d'acide 5-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylique. Après 3 heures d'hydrogénation en autoclave sous 3 bar d'hydrogène, à une température voisine de 30°C, le mélange réactionnel est
- 15 repris avec 5 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane puis filtré. Le catalyseur est rincé avec 2 fois 2 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,141 g de chlorhydrate de l'acide 5-carbamoyl-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylique, sous forme d'un
- 20 solide jaune; ES⁺: m/z=246: [M+H]⁺

L'acide 5-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylique peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 39



- 25 4-(2,4-Diméthoxy-benzylamino)carbonyl-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide

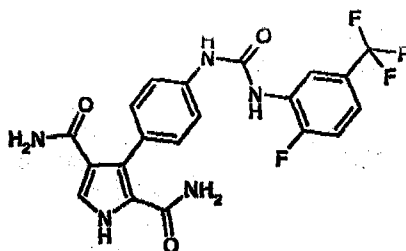
A 0,321 cm³ (2,09 mmol) de 2,4-diméthoxy-benzylamine en solution dans 10 cm³ de toluène, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous

329
34

atmosphère d'argon, 1,36 cm³ (2,717 mmol) d'une solution de triméthylaluminium 2M dans le toluène puis 0,5 g (1,045 mmol) de 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, puis lavé successivement avec 2 fois 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et 2 fois 25 cm³ d'eau. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,52 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (90 / 5 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,170 g de 4-(2,4-diméthoxy-benzylamino)carbonyl-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune fondant à une température supérieure à 260°C ; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) : 3,68 (s, 3H) ; 3,70 (s, 3H) ; 4,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 5,34 (m étalé, 1H) ; 6,40 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,99 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,17 (m étalé, 1H) ; 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,50 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,64 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 9,00 (s large, 1H) ; 9,36 (s large, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) ; ES⁺ : m/z=600 : [M+H]⁺.

Le 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 9.

Exemple 40

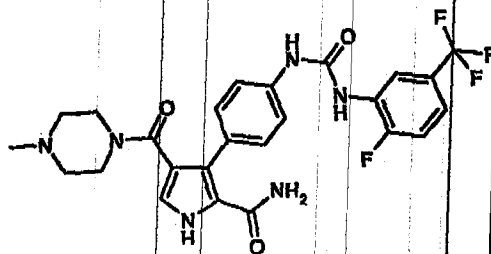


3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2,4-dicarboxamide

A 0,15 g (0,25 mmol) de 4-(2,4-diméthoxy-benzylamino)carbonyl-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide en

- solution dans 3 cm³ de toluène, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,108 g d'acide p-toluène sulfonique monohydrate. Après 48 heures d'agitation à une température voisine de 65°C, le mélange réactionnel est dilué avec 0,25 cm³ de méthanol puis le pH est ajusté à une
- 5 valeur comprise entre 12 et 13 par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est extrait avec 3 fois 15 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec 20 cm³ d'eau et 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure sodium, puis est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à
- 10 sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,175 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (90 / 5 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,047 g de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2,4-di-carboxamide, sous forme d'un
- 15 solide blanc fondant à 196°C ; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) : 5,32 (m étalé, 1H) ; 6,41 à 6,77 (m étalé, 2H) ; 7,15 (m étalé, 1H) ; 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,45 (s large, 1H) ; 7,50 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,62 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 9,11 (s large, 1H) ; 9,46 (s large, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) ; ES⁺ : m/z=450 : [M+H]⁺.
- 20 Le 4-(2,4-diméthoxy-benzylamino)carbonyl-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 39.

Exemple 41



- 25 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-(4-méthyl-pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide

On opère d'une façon analogue à celle décrite à l'exemple 39 mais à partir de N-méthylpipérazine et de 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle. Après un

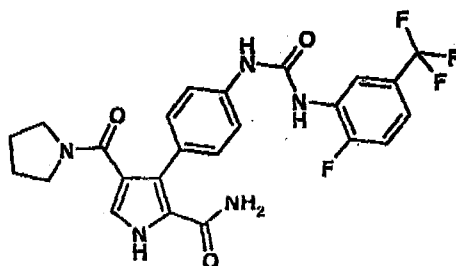
30 traitement similaire, on obtient le 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-

35

uréido]-phényl)-4-(4-méthyl-pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide ; ES⁺: m/z = 533 [M+H]⁺.

Le 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 9.

Exemple 42

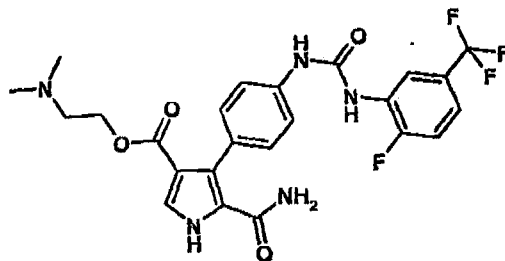


3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide

- 10 On opère d'une façon analogue à celle décrite à l'exemple 39 mais à partir de pyrrolidine et de 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle. Après un traitement similaire, on obtient le 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide; ES⁺: m/z = 504 [M+H]⁺.

Le 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 9.

Exemple 43

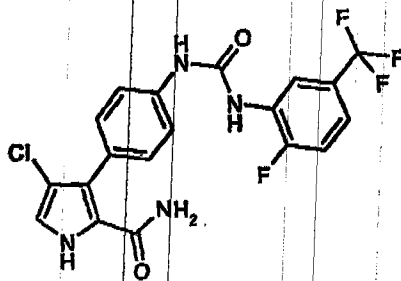


5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle

A 0,12 g (0,266 mmol) de 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle en solution dans 4 cm³ de diméthylformamide, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,06 cm³ de 2-diméthylamino-éthanol, 0,085 cm³ de triéthylamine, 112 mg de chlorhydrate 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 80 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 70°C, le mélange réactionnel est coulé sur 40 cm³ d'eau distillé puis agité 1 heure à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3, le solide est lavé avec 2 fois 5 cm³ d'eau puis séché à l'air pour donner 0,065 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / ammoniacque aqueux 28% (12 / 2,25 / 0,38 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,04 g de 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle, sous forme d'un solide blanc ; ES⁺: m/z = 522 [M+H]⁺, temps de rétention 6,61 min.

Le 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 9.

Exemple 44



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

A 0,03 g (0,127 mmol) de 4-chloro-3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 2,7 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,019 cm³ (0,134 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est

35
36

recristallisé dans 4 cm³ d'acétonitrile. Après filtration sur verre fritté N°3, le solide est lavé avec 2 cm³ d'acétonitrile puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 45°C pendant 2 heures pour donner 0,037 g de 4-chloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) : 5,83 (m étalé, 1H) ; 7,08 (s, 1H) ; 7,18 (m étalé, 1H) ; 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,38 (m, 1H) ; 7,50 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,62 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 9,04 (s large, 1H) ; 9,39 (s large, 1H) ; 11,8 (s large, 1H); ES⁺: m/z=441: [M+H]⁺; ES⁻: m/z=439: [M-H]⁻.

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

A 0,136 g (0,512 mmol) de 4-chloro-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 2,8 cm³ d'acide acétique, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 134 mg (2,048 mmol) de zinc en poudre. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 15 cm³ d'eau puis le pH est ajusté à une valeur comprise entre 8 et 9 par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 15 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,145 g d'un solide orange qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (90 / 5 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,03 g de 4-chloro-3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide beige; EI: m/z=235: M⁺; m/z=218 [M-NH₂]⁺; m/z=155 [M-Cl-CONH₂]⁺; m/z=44 [CONH₂]⁺ pic de base.

Les 4-chloro-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide et 5-chloro-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide peuvent être préparés de la manière suivante :

A 0,495 g (2,141 mmol) de 3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 13,7 cm³ d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 286 mg (1,868 mmol) de N-chlorosuccinimide en poudre. Après 16 heures d'agitation à une température

voisine de 65°C, le mélange réactionnel est dilué avec 40 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé successivement avec 3 fois 20 cm³ d'eau et 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure sodium. La phase organique résultante est puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,45 g d'un solide rouge qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (98 / 1 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,3 g d'un mélange de 4-chloro-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide et 5-chloro-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide dans les proportions respectives 55 / 45, sous forme d'un solide orange qui est purifié par LC-MS HPLC préparative :

Technique	Détection	Phase mobile A	Phase mobile B
LC-MS préparative	Barette de diode	H ₂ O + 0,1%TFA pH=1	acétonitrile

Gradient		
Temps min	Débit ml/min	% acétonitrile
0	20	25
1	20	25
3	30	25
11	30	40
12	30	100
12.80	20	100

• Les deux isomères sont séparés par chromatographie :

Technique	Détection	Phase stationnaire	Phase mobile	Débit
Prochrom 2	UV	WHELK01.SS	70% Heptane;	92 ml/min

37
38

Colonne AXXIAL	254nm	<u>MIXTE, 700 G</u> 350 x 80 mm, 10 µm	28% CH ₂ Cl ₂ ; 2% MeOH; 0.1% TEA	
----------------	-------	--	---	--

- Pureté chimique

Technique	Détection	Phase stationnaire	Phase mobile	Débit
Platform	TIC	Thermo hypersil gold 50 x 3 mm, 3 µm	Gradient 7 min A: H ₂ O + HCOOH 0,1 % B: acétonitrile	0,8 ml/min

- 5
- Contrôles analytiques, Pureté HPLC sur phase inverse :

Technique	Détection	Phase stationnaire	Phase mobile	Débit
Agilent 1	UV 265 nm	Whelk01.SS 10µm 250 x 4,6 mm	70% Heptane; 28% CH ₂ Cl ₂ ; 2% MeOH; 0.1% TEA	1 ml/min

	Isomère 5-Cl	Isomère 4-Cl
Temps de rétention	16, 23 min	18,59 min
Pureté	> 99%	98%

- 10 On obtient ainsi 0,136 g de 4-chloro-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune ; EI: m/z=265: M⁺ pic de base; m/z=248 [M-NH₃]⁺; m/z=218 [248-NO]⁺.

et 0,120 mg de 5-chloro-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune ; EI: $m/z=265$: M^+ pic de base; $m/z=248$ $[M-NH_3]^+$; $m/z=218$ $[248-NO]^+$.

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

A 1,96 g (5,139 mmol) de 2-(2,4-diméthoxy-benzylamino)carbonyl-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole en solution dans 55 cm³ de toluène, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 2,224 g (11,69 mmol) d'acide p-toluène sulfonique monohydrate. Après 4,5 heures
10 d'agitation à une température voisine de 65°C, le mélange réactionnel est dilué avec 70 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé successivement avec 3 fois 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un
15 solide jaune qui est ensuite agité dans 15 cm³ d'acétonitrile pendant 16 heures. Après filtration sur verre fritté N°3, le solide est lavé avec 2 fois 4 cm³ d'acétonitrile glacé puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C pendant 5 heures pour donner 0,5 g de 3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide ocre; EI:
20 $m/z=231$: M^+ pic de base; $m/z=214$ $[M-NH_3]^+$; $m/z=184$ $[M-HNO_2]^+$.

Le 2-(2,4-diméthoxy-benzylamino)carbonyl-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole peut être préparé de la manière suivante :

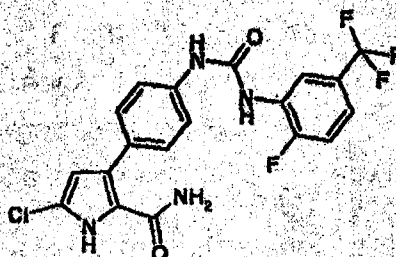
A 2,435 cm³ (15,84 mmol) de 2,4-diméthoxy-benzylamine en solution dans 65 cm³ de toluène, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous
25 atmosphère d'argon, 10,3 cm³ (20,59 mmol) d'une solution de triméthylaluminium 2M dans le toluène puis 1,95 g (7,92 mmol) de 3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C puis 16 heures d'agitation à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est dilué avec 170 cm³ d'acétate
30 d'éthyle. La solution résultante est lavée successivement avec 3 fois 70 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et 2 fois 50 cm³ d'eau puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide jaune qui est ensuite agité dans 20 cm³ d'acétonitrile à une température voisine de 5°C
35 pendant 30 minutes. Après filtration sur verre fritté N°3, le solide est lavé avec

38
38

10 cm³ d'acétonitrile glacé puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C pendant 3 heures pour donner 1,96 g de 2-(2,4-diméthoxy-benzylamino)carbonyl-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole, sous forme d'un solide jaune ; ES⁺: m/z=382: [M+H]⁺ ; ES⁻ m/z=380: [M-H]⁻.

- 5 Le 3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 1.

Exemple 45



- 10 5-Chloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide

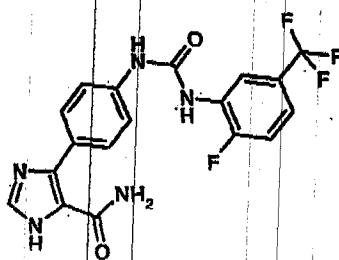
- A 0,055 g (0,233 mmol) de 5-chloro-3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 5 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,035 cm³ (0,245 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 2 heures
- 15 d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est recristallisé dans 4 cm³ d'acétonitrile. Après filtration sur verre fritté N°3, le solide est lavé avec 2 cm³ d'acétonitrile puis séché sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 35°C pendant 4 heures pour donner
- 20 0,076 g de 5-chloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) : 6,16 (s, 1H) ; 6,45 (m étalé, 1H) ; 7,12 (m étalé, 1H) ; 7,38 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,49 (dd, J = 9,0 et 11,0 Hz, 1H) ; 8,63 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 9,22 (s, 1H) ; 12,1 (m étalé, 1H); ES⁺: m/z=291: [M+Na]⁺.
- 25

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

A 0,12 g (0,452 mmol) de 5-chloro-3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide en solution dans 2,36 cm³ d'acide acétique, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 118 mg (1,806 mmol) de zinc en poudre. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 15 cm³ d'eau puis le pH est ajusté à une valeur comprise entre 8 et 9 par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,103 g d'un solide orange qui est purifié par chromatographie-flash [éluant: dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (90 / 5 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,055 g de 5-chloro-3-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune; EI: m/z=235: M⁺; m/z=218 [M-NH₂]⁺; m/z=155 [M-Cl-CONH₂]⁺; m/z=44 [CONH₂]⁺ pic de base.

Le 3-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 44.

Exemple 46



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

A 0,055 g (0,272 mmol) de 5-(4-amino-phényl)-3H-imidazole-4-carboxamide en solution dans 4 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,040 cm³ (0,272 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3. Le solide obtenu est lavé successivement avec 3 fois 2 cm³ de tétrahydrofurane et 3 fois 2 cm³ de pentane puis est séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,058 g de 5-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-

39
39

phényl)-uréido]-phényl]-3H-imidazole-4-carboxamide, sous forme d'un solide beige fondant à 325°C; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 6,98 (m étalé, 1H); 7,30 (m étalé, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,49 (m partiellement masqué, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,62 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H); 9,00 (s large, 1H); 9,37 (s large, 1H); 12,65 (m étalé, 1H); EI: m/z=407: M⁺; m/z=205 [C₈H₃NOF₄]⁺ pic de base; m/z=179 [C₇H₅NF₄]⁺.

Le 5-(4-amino-phényl)-3H-imidazole-4-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

- 10 A une suspension de 0,009 g (0,081 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,04 g (0,172 mmol) de 5-(4-nitro-phényl)-3H-imidazole-4-carboxamide. Après 3 heures d'hydrogénation en autoclave sous 3 bar d'hydrogène, à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est filtré. Le catalyseur
- 15 est rincé avec 2 fois 2 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 0,034 g de 5-(4-amino-phényl)-3H-imidazole-4-carboxamide, sous forme d'un solide marron; EI: m/z=202: M⁺; Cl: m/z=203: [M+H]⁺; ES⁺: m/z=203: [M+H]⁺; ES⁻: m/z=201: [M-H]⁻.

- 20 Le 5-(4-nitro-phényl)-3H-imidazole-4-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

- Une solution de 0,05 g (0,192 mmol) de 5-(4-nitro-phényl)-3H-imidazole-4-carboxylate d'éthyle dans 4 cm³ d'une solution d'ammoniaque 7 N dans le méthanol et 8 cm³ d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28% est chauffée en autoclave à une température voisine de 80°C, sous 12 bar, pendant
- 25 heures. Après arrêt du chauffage puis retour à température et pression ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec, sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 0,068 g d'un solide qui est purifié par chromatographie-flash [éluant: acétate d'éthyle / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient
- 30 0,012 g de 5-(4-nitro-phényl)-3H-imidazole-4-carboxamide, sous forme d'un solide blanc; EI: m/z=232: M⁺; m/z=231 [M-H]⁻ pic de base; Cl: m/z=233: [M+H]⁺; m/z=250 [M+NH₄]⁺ pic de base.

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

A 4,572g (59,32 mmol) d'acétate d'ammonium en solution dans 60 cm³ d'acide acétique, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,493 g (5,93 mmol) de 3-(4-nitro-phényl)-2,3-dioxo-propionate d'éthyle et 32,06 g (356 mmol) de formaldéhyde. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 65°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3. Le solide obtenu est lavé avec 50 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris avec 30 cm³ de dichlorométhane. La solution résultante est lavée successivement avec 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium, 30 cm³ d'eau et 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (4 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,197 g de 5-(4-nitro-phényl)-3H-imidazole-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide jaune; EI: m/z=261: M⁺ pic de base; m/z=215 [M-HOEt]⁺.

Le 3-(4-nitro-phényl)-2,3-dioxo-propionate d'éthyle peut être préparé comme décrit dans la littérature par Dayer, Francis; Huu Le Dao; Gold, Hellmut; Rode-Gowal, Heike; Dahn, Hans; Helvetica Chimica Acta (1974), 57(7), 2201-9.

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

48
40

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'euporium (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'euporium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel au degré d'autophosphorylation de FAK. 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.

15 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 η exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2 µCi ^{33} P[ATP] et 2 µM ATP froid. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 µl) de 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée dans chaque puits en 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 ($\gamma^{33}\text{P}$ -[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.

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

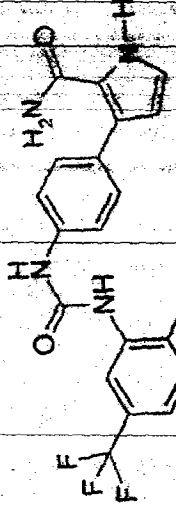
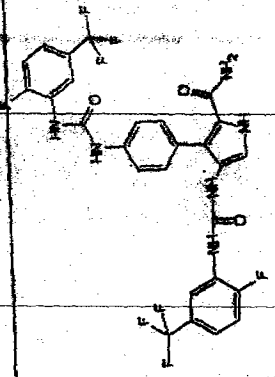
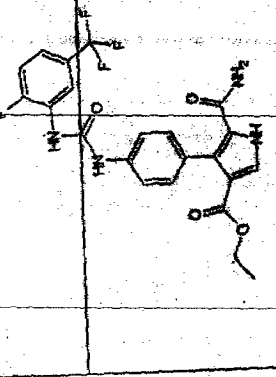
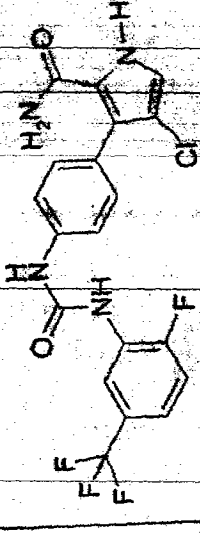
3. Tie2

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.

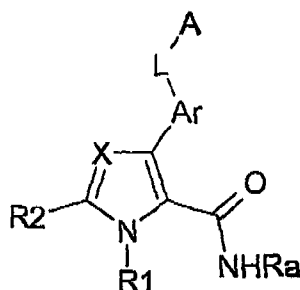
L'activité kinase de Tie2 est mesurée dans un tampon MOPS 20mM pH 7.2, contenant 10 mM MgCl_2 , 10 mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 10 mM de glycérophosphate. Dans une plaque 96 puits FlashPlate maintenue sur glace, on dépose un mélange réactionnel composé de 70 μl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme GST-Tie2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

POTENTIAL

Structure	examples	FAK		KDE		TDE	
		IC 50 (nM)	IC 50 (nM)	IC 50 (nM)	IC 50 (nM)	IC 50 (nM)	IC 50 (nM)
	1	2381	115			10	
	4		352			1001	
	9		23			4	
	44		27			7	

42
42REVENDEICATIONS

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



5

Formule (I)

dans laquelle :

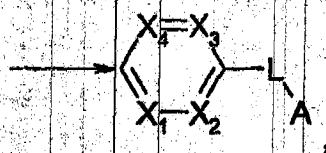
- 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué
- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, 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) X est choisi parmi CR³ et N ;

6) R² et R³ 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), O(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.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que Ar-L-A 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.

3. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que R'⁵ est
sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH₂, OMe ; OCF₃,
et CONH₂.

4. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé
en ce que R² est un atome d'hydrogène.

5. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé
en ce que X est CR³.

43
up

6. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'au moins l'un des R2 ou R3 est un halogène.
7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R3 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, NH₂, 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), C(O)O(R'2), C(O)N(R'2)(R'3); dans lequel chaque R'2, R'3 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.
8. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce que R3 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, NH₂, NH-COO-alkyle, -NH-CO-NH-aryle où l'aryle est non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène ou alkyle halogéné, -NH-CO-alkyle, -NH-CO-alkyle-N(alkyle)(alkyle'), -COOH, -COO-alkyle, -COO-alkyle-N(alkyle)(alkyle'), -CO-NH-alkyle-aryle où l'aryle est non substitué ou substitué par un ou plusieurs alcoxy, -CONH₂, -CO-hétérocyclyle où l'hétérocyclyle est non substitué ou substitué par un ou plusieurs alkyles.
9. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R1 est H.
10. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que Ra est H.
11. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que L-A est choisi parmi NH-CO-NH-A et NH-SO₂-A.
12. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, 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.
13. Produit selon la revendication 12, caractérisé en ce que A est choisi parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué.

14. Produit selon l'une quelconque des revendications 12 à 13, 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.

15. Produit selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, 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 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 parmi N, O et S.

16. Produit selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, 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 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.

17. Produit selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisé en ce que A est substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, indépendamment sélectionnés 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), (C1-C6)alkyle, (C2-C6)alkylène, (C2-C6)alkynyle, aryle, hétéroaryle, O-(C1-C6)alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-(C1-C6)alkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un ou

249
54

- plusieurs substituants choisis parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons comportant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.
- 5
- 10 18. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 4-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 15 Chlorhydrate du 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 20 4-Acétylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 4-(2-Diméthylamino-acétylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 4-Benzoylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 25 4-Nicotinoylamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
- 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
- 30 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
- 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
- 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
- 35 5-Carbamoyl-4-[4-(3-*o*-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,

- 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-m-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
10 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
15 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(p-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
20 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
25 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-méthyl-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
30 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
35

- 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3-chloro-4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
10 5-Carbamoyl-4-{4-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle,
Acide 5-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylique,
15 4-(2,4-Diméthoxy-benzylamino)carbonyl-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2,4-di-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-(4-méthyl-pipérazine-1-carbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide,
20 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide,
5-Carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxylate de 2-diméthylamino-éthyle,
25 4-Chloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
5-Chloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide,
5-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-3H-imidazole-4-carboxamide.
30

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

- 1) non chirale, ou
2) racémique, ou
35 3) enrichie en un stéréo-isomère, ou

4) enrichie en un énantiomère ;

et en ce qu'il est éventuellement salifié.

20. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendication 1 à 19, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du produit de formule (I).
21. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
22. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une kinase.
23. Utilisation d'un produit selon la revendication 22, caractérisée en ce que la kinase est choisie parmi FAK, KDR et Tie2.
24. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.
25. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

PIRROLES E IMIDAZOLES SUSTITUIDOS. COMPOSICIONES QUE LOS
CONTIENEN. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN

La presente invención se refiere principalmente a nuevos compuestos químicos, sobre todo a nuevos pirroles e imidazoles sustituidos, a las
5 composiciones que los contienen y a su uso como medicamentos.

De manera más concreta, la invención se refiere a nuevos pirroles e imidazoles específicos que presentan una actividad anticancerígena, mediante la modulación de la actividad de proteínas, particularmente de las quinasas.

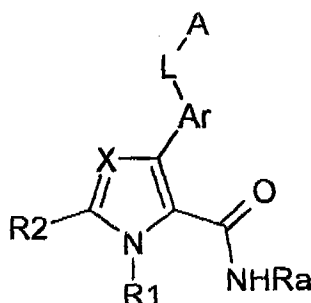
10 Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia plantean problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos utilizados actúen selectivamente sobre las células cancerosas,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

20 Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilos de residuos específicos de proteínas, como los residuos tirosina, serina o treonina. Tales fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas; así, las proteínas quinasas tienen un papel importante en la regulación de una gran variedad de
25 procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la migración celular o la supervivencia celular. Entre las diferentes funciones celulares en las que la actividad de una proteína quinasa está implicada, algunos procesos representan blancos atractivos para atraer las enfermedades cancerosas, así
30 como otras enfermedades.

Así, uno de los objetivos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerosa en particular frente a las quinasas. Entre las quinasas para las cuales se desea una modulación de su actividad, se prefieren FAK, KDR y Tie2.

47
09

Estos productos responden a la fórmula (I) siguiente:



5

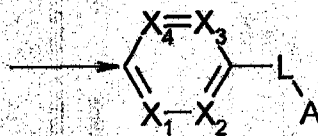
Fórmula (I)

en la que:

- 1) A y Ar se seleccionan independientemente 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 de 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 independientemente del grupo constituido por H, R OR''₄, alquilo de 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 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N;
- 5) X se elige entre CR₃ y N;

- 6) R² y R³ se seleccionan independientemente 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 independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileo 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 simultáneamente presentes en R² o en R³, se pueden unir entre sí para formar un ciclo que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N.

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



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

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

R² es preferentemente H.

- Según la invención, se prefieren aquellos productos en los que X es CR³. Al
25 menos uno de los R² o R³ es preferentemente un halógeno.

- R³ también se selecciona preferentemente del grupo constituido por H, halógeno, NH₂, 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), C(O)O(R'²) y C(O)N(R'²)(R'³); en el que cada R'² y R'³ se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido,
30

49
49

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

- 5 De manera más preferente, R3 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, NH₂, NH-COO-alquilo, -NH-CO-NH-arilo donde el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios halógeno o alquilo halogenado, -NH-CO-alquilo, -NH-CO-alquilo-N(alquilo)(alquilo'), -COOH, -COO-alquilo, -COO-alquilo-N(alquilo)(alquilo'), -CO-NH-alquilo-arilo donde el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios alcoxi, -CONH₂ y -CO-heterociclilo donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o varios alquilos.
- 10

R1 es preferentemente H. Ra es preferentemente H.

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

- 15 Cuando L-A es NHCONH-A, se obtiene una combinación L-A particularmente eficaz.

Preferentemente, los productos conformes a 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; opcionalmente sustituido.

20

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

El sustituyente A está muy ventajosamente sustituido con un primer sustituyente que se selecciona del grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, alquilenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, O-alquilo sustituido, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-alquilo sustituido, S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre alquilo de C1-C3, halógeno y O-alquilo de C1-C3.

25

30 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 de C1-C3-OH, alquilo de C1-C3-N(R8)(R9), alquilo de C1-C3-(R10), alquilo de C1-C3-

COOH y N(R8)(R9); en el que R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo de C1-C3, alquilo de C1-C3 halogenado, alquilo de C1-C3-OH, alquilo de C1-C3-NH₂, alquilo de C1-C3-COOM, alquilo de C1-C3-SO₃M; en el que cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, se pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos; en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en donde R10 es H o un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

- 10 Los sustituyentes A particularmente preferidos se eligen entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; pudiendo, dichos sustituyentes A, estar sustituidos con halógeno, alquilo de C1-C4, alquilo de C1-C3 halogenado, O-alquilo de C1-C4, S-alquilo de C1-C4, O-alquilo de C1-C4 halogenado y S-alquilo de C1-C4 halogenado. Cuando A está disustituido, los dos sustituyentes de A
- 15 pueden formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos.

- Otros sustituyentes A preferidos se sustituyen con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, independientemente seleccionados del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9),
- 20 N(R8)CO(R9), alquilo de C1-C3-OH, alquilo de C1-C3-N(R8)(R9), alquilo de C1-C3-(R10), alquilo de C1-C3-COOH, N(R8)(R9), alquilo de C1-C6, alquilenilo de C2-C6, alquiniilo de C2-C6, arilo, heteroarilo, O-alquilo de C1-C6, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo de C1-C6, S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes
- 25 elegidos entre alquilo de C1-C3, halógeno y O-alquilo de C1-C3; en el que R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo de C1-C3, alquilo de C1-C3-OH, alquilo de C1-C3-NH₂, alquilo de C1-C3-COOM, alquilo de C1-C3-SO₃M; en el que, cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, se pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3
- 30 heteroátomos elegidos entre O, N 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 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Los productos preferidos según la presente invención se eligen entre:

- 35 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,

- 4-terc-Butiloxicarbonilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
Clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
- 5 4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
4-Acetilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
4-(2-Dimetilamino-acetilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
- 10 4-Benzoilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
4-Nicotinoilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
- 15 5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 20 5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-o-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 25 5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 30 5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 35 5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,

- 5-Carbamoil-4-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
10 5-Carbamoil-4-[4-[3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
15 5-Carbamoil-4-[4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
20 5-Carbamoil-4-[4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
25 5-Carbamoil-4-[4-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(2,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
30 5-Carbamoil-4-[4-[3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
Ácido 5-carbamoil-4-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico,
35

53
57

- 4-(2,4-Dimetoxi-benzilamino)carbonil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2,4-di-carboxamida,
5 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-
10 carboxilato de 2-dimetilamino-etilo,
4-Cloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
5-Cloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
15 5-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-3H-imidazol-4-carboxamida,

Un producto conforme a la invención podrá presentar la forma:

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

y podrá estar opcionalmente salificado.

Un producto conforme a la invención se podrá utilizar para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer.

- 25 La presente invención también se refiere a las composiciones terapéuticas que comprenden un producto según la invención, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica se puede presentar en forma sólida, líquida o de liposomas.
- 30 Entre las composiciones sólidas se pueden citar polvos, cápsulas y comprimidos. Entre las formas orales también se pueden incluir las formas sólidas protegidas con respecto 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. Estas últimas contienen como soporte dispersivo bien agua, bien un disolvente orgánico
- 5 (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o de agentes complejantes y disolventes.

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

- Entre las vías aceptables de administración por inyección se incluyen las vías
- 10 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.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o mezclados con otros compuestos anticancerígenos. Entre las posibles asociaciones se pueden citar:

- los agentes alquilantes y particularmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa,
- 20 prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazina y hexametilmelamina
- los derivados del platino como, en particular, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- 25 • los agentes antibióticos como, particularmente, bleomicina, mitomicina y dactinomicina
- los agentes antimicrotubulares como, en particular, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- 30 • las antraciclinas como, en particular, doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona y losoxantrona

85
8

- los inhibidores de topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y tomudex.
- 5 • las fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT y floxuridina
- análogos de citidina tales como la 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina
- los análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
- 10 • metotrexato y ácido folínico
- enzimas y compuestos diversos tales como la L-asparaginasa, hidroxurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así como las hormonas estrogénicas y androgénicas
- 15 • agentes antivasculares tales como derivados de combretastatina, por ejemplo CA4P, de chalconas o de colchicina, por ejemplo ZD6126, y sus profármacos.

20 También es posible asociar radioterapia a los compuestos de la presente invención. Estos tratamientos se pueden administrar de manera simultánea, separada o secuencial. El tratamiento será adaptado por el médico en función del enfermo que haya que tratar.

25 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 serán particularmente útiles como inhibidores los productos de la invención.

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

FAK

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

activación de la FAK así como su fosforilación en residuos tirosina y, en particular, su autofosforilación en la tirosina 397, eran dependientes de la unión de las integrinas a sus ligandos extracelulares y, por lo tanto, inducidas durante la adhesión celular [Kornberg L, y col. J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442, (1992)]. La autofosforilación de la FAK en la tirosina 397 representa un lugar de unión para otra tirosina quinasa, Src, mediante su dominio SH2 [Schaller y col. Mol. Cell. Biol. 14:1680-1688. 1994; Xing y col. Mol. Cell. Biol. 5:413-421. 1994]. La Src puede entonces fosforilar a la 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 y col. Nature; 372: 786-791. 1994; Schlaepfer y col. Prog. Biophy. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer y Hunter, J. Biol. Chem. 272: 13189-13195. 1997]. La activación de la FAK también puede inducir la vía de señalización de la jun quinasa NH2-terminal (abreviada generalmente como JNK por sus iniciales en inglés *jun* NH2-terminal kinasa) y producir la progresión de las células hacia la fase G1 del ciclo celular [Oktay y col., J. Cell. Biol. 145:1461-1469. 1999]. La fosfatidilinositol-3-OH quinasa (PI3 quinasa) también se une a la FAK en la 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 y col. J. Cell. Biochem. 73:533-544. 1999]. El complejo FAK/Src fosforila diferentes sustratos como la paxilina y p130CAS en los fibroblastos [Vuori y col. Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613, 1996].

Los resultados de numerosos estudios sostienen la hipótesis de que los inhibidores de la FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Algunos estudios han sugerido que la FAK podría tener un papel importante en la proliferación y/o la supervivencia celulares *in vitro*. Por ejemplo, en las células CHO, algunos autores han demostrado que la sobreexpresión del p125FAK lleva a una aceleración de la transición G1 a S, sugiriendo que el p125FAK favorece la proliferación celular [Zhao J.-H y col. J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. Otros autores han demostrado que células tumorales tratadas con oligonucleótidos antisentido de la FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu y col. Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Igualmente se ha demostrado que la FAK promueve la migración de las células *in vitro*. Así, fibroblastos deficientes para la expresión de la FAK (ratón *knockout* para la FAK) presentan una morfología redondeada y deficiencias de migración

SA
SA

celular como respuesta a señales quimiotáctiles, y estos defectos se suprimen mediante una reexpresión de la FAK [D. J. Sieg y col., J. Cell Science. 112: 2677-91. 1999]. La sobreexpresión del dominio C-terminal de la FAK (FRNK) bloquea el estiramiento de las células adherentes y reduce la migración celular *in vitro* [Richardson A. y Parsons J. T. Nature. 380: 538-540. 1996]. La sobreexpresión de la FAK en las células CHO, COS o en células de astrocitoma humano favorece la migración de las células. La implicación de la FAK en la promoción de la proliferación y de la migración de las células en numerosos tipos celulares *in vitro*, sugiere el papel potencial de la 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 la FAK en células de astrocitoma humano [Cary L. A. y col. J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D y col. J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. Además, estudios inmunohistoquímicos de biopsias han demostrado que la FAK estaba sobreexpresada en los cánceres de próstata, pecho, tiroides, colon, melanoma, cerebro y pulmón, estando el nivel de expresión de la FAK directamente correlacionado con los tumores que presentan el fenotipo más agresivo [Weiner T. M. y col. Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993; Owens y col. Cancer Research. 55: 2752-2755. 1995; Maung K. y col. Oncogene. 18: 6824-6828. 1999; Wang D y col. J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

KDR

KDR (por sus siglas en inglés, *Kinase insert Domain Receptor*, es decir, el Receptor con Dominio de inserción Quinasa), también llamado VEGF-R2 (por sus siglas en inglés, *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*, es decir, el Receptor 2 del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular), está expresado únicamente en las células endoteliales. Este receptor se fija al factor de crecimiento angiogénico VEGF, por lo que hace de mediador de una señal transduccional vía 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: el factor de crecimiento vascular endotelial) (Strawn y col., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Este proceso se ha demostrado especialmente con la ayuda de mutantes VEGF-R2

39
8

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

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-metilpropil, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etil-butilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo son ejemplos de sustituyente alquilo.

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

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

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

El término "heteroarilo" hace referencia a un sustituyente heteroaromático mono- o policíclico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4

60
60

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; 5 azaindolilo; quinoleilo; isoquinoleilo; carbazolilo y acridilo 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.

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

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

20 El término "sustituido" hace referencia a uno o varios sustituyentes diferentes de H, por ejemplo halógeno; alquilo; alquilo halogenado; arilo; arilo sustituido con uno o varios grupos alcoxi; heteroarilo; cicloalquilo; heterociclilo; alquilenilo; alquinilo; OH; O-alquilo; O-alquilenilo; O-arilo; O-heteroarilo; NH₂; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; N-alquilo-alquilo'; SH; S-alquilo; S-arilo; 25 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-heterociclilo.

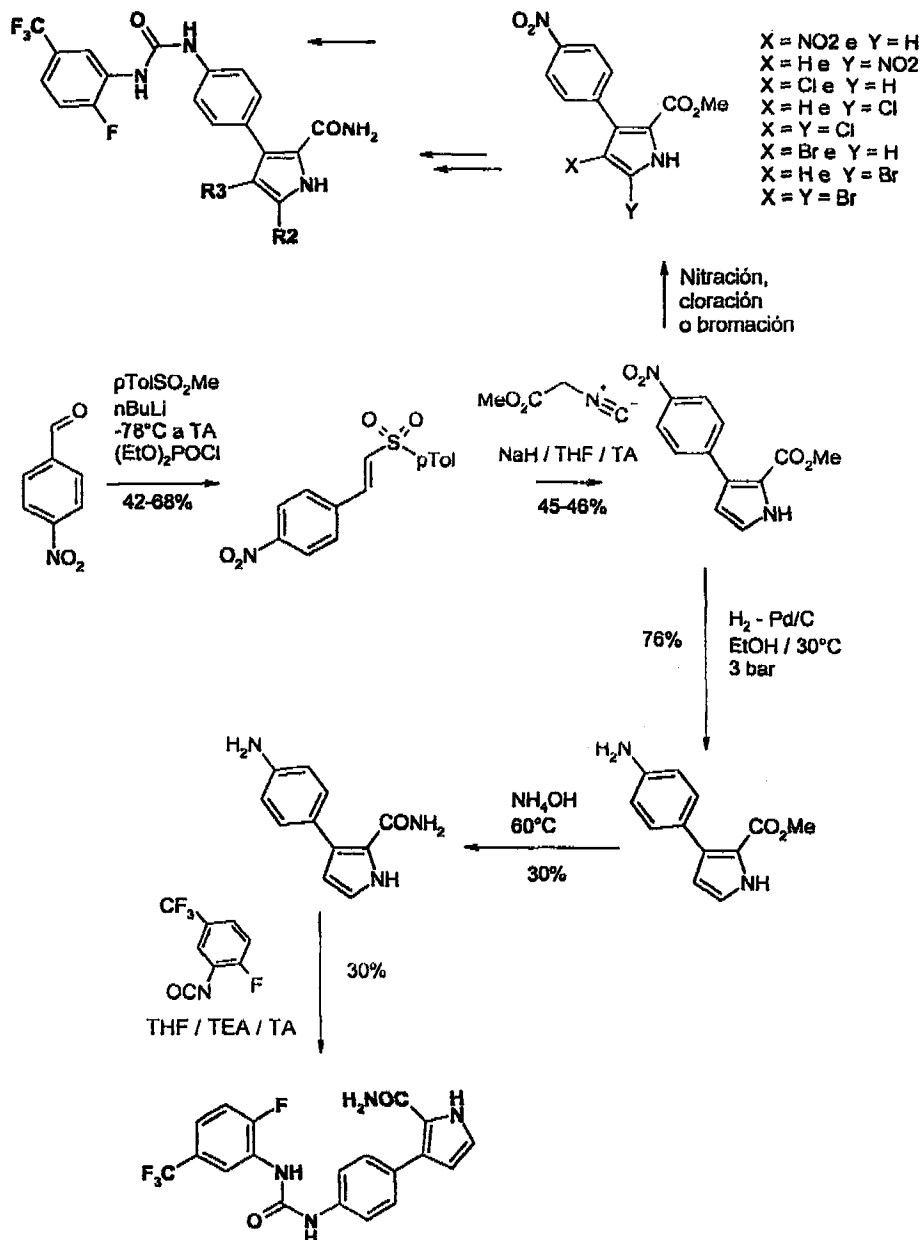
30 La presente invención también tiene por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I).

Los productos según la invención se pueden preparar a partir de métodos convencionales de química orgánica. El esquema 1 que figura a continuación ilustra el método utilizado para la preparación del ejemplo 1 relativo a los pirroles sustituidos. A este respecto, el método no pretende limitar el alcance

61
61

de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

Esquema 1

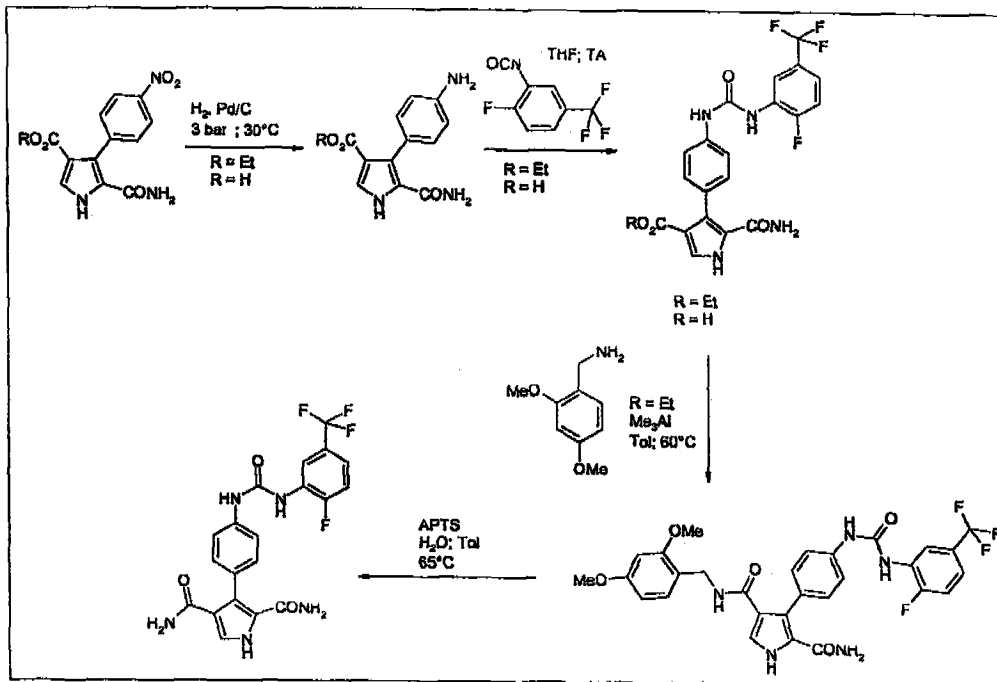


5

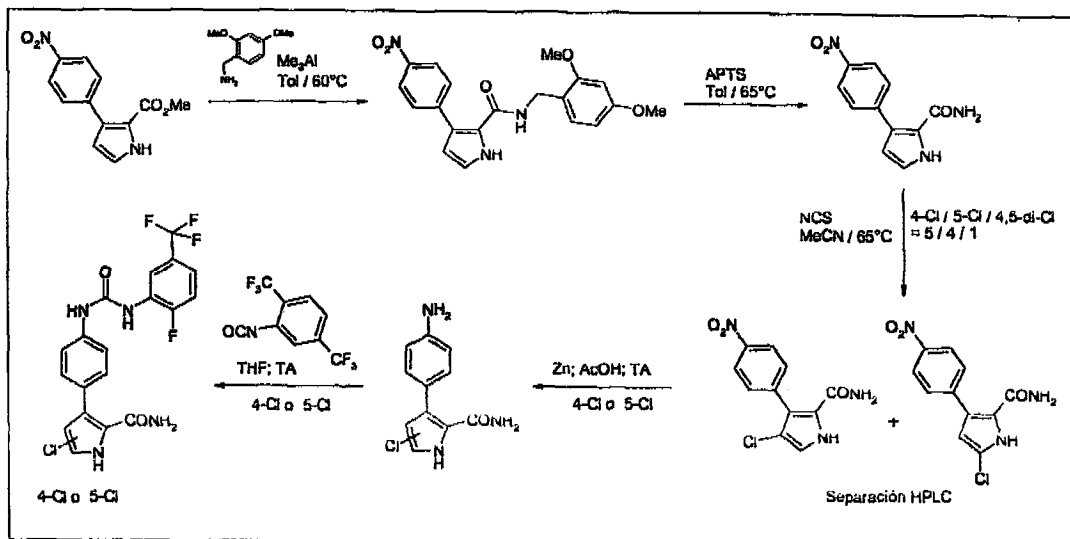
Los esquemas que figuran a continuación ilustran los métodos utilizados para la preparación de los ejemplos relativos a los imidazoles sustituidos. A este respecto, los métodos no pretenden limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

10

Esquema 4



Esquema 5



El experto en la técnica entenderá que, para poner en práctica los procedimientos según la invención anteriormente descritos, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias. Estos grupos son los que se pueden eliminar sin afectar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amino, se pueden citar el carbamato de terc-

- butilo, que se puede regenerar por medio de ácido trifluoroacético o de yodotrimetilsilano, y el acetilo, que se puede regenerar en medio ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico). Como grupos protectores de la función carboxilo, se pueden citar los ésteres (por ejemplo, el éster metoximetílico y el éster bencílico). Como grupos protectores de la función alcohol, se pueden citar los ésteres (por ejemplo, éster benzoílico), que se pueden regenerar en medio ácido o por hidrogenación catalítica. Otros grupos protectores utilizables están descritos por T. W. GREENE y col. en *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience.
- 5
- 10 Los compuestos de fórmula (I) se aíslan y se pueden purificar por los métodos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.
- Los enantiómeros, diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) también forman parte de la invención.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un resto básico se pueden transformar opcionalmente en sales de adición con un ácido mineral u orgánico, por acción de dicho ácido en el seno de un disolvente, por ejemplo orgánico, como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado.
- Los compuestos de fórmula (I) que contienen un resto ácido se pueden transformar opcionalmente en sales metálicas o en sales de adición con bases nitrogenadas según los métodos conocidos per se. Estas sales se pueden obtener por acción de una base metálica (por ejemplo, alcalina o alcalinotérrea), del amoníaco, de una amina o de una sal de amina sobre un compuesto de fórmula (I), en un disolvente. La sal formada se separa por los
- 20
- 25 métodos habituales.
- Estas sales también forman parte de la invención.
- Cuando un producto según la invención presenta al menos una función básica libre, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables por reacción de dicho producto con un ácido mineral u orgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen los cloruros, nitratos, sulfatos, hidrogenosulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, acetatos, propionatos, acrilatos, 4-hidroxibutiratos, caprilatos, caproatos, decanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, pimelatos,
- 30

65
65

maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, lactatos, fenilacetatos, mandelatos, sebacatos, suberatos, benzoatos, ftalatos, metanosulfonatos, p-tolueno sulfonato, propanosulfonatos, xilenosulfonatos, salicilatos, cinamatos, glutamatos, aspartatos, glucuronatos y los galacturonatos.

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

La invención también se describe por medio de los ejemplos siguientes, que se proporcionan para ilustrar la invención.

- Los análisis LC/MS se realizaron en un aparato Micromass modelo LCT
- 15 conectado a un aparato HP 1100. La abundancia de los productos se midió con ayuda de un detector de arreglo de diodos HP G1315A en un intervalo de longitud de onda de 200-600 nm y de un detector de dispersión de luz Sedex 65. La adquisición de los espectros de masas Mass spectra se realizó sobre un intervalo de 180 a 800. Los datos se analizaron utilizando el
- 20 programa Micromass MassLynx. La separación se efectuó en una columna Hypersil BDS C18, 3 μ m (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 a un caudal de 1 ml/min. El tiempo total de análisis, incluyendo el periodo de reequilibrio de la
- 25 columna, es de 7 min.

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

- Los puntos de fusión se midieron por capilaridad, con un aparato Mettler
- 30 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 se pueden purificar por LC/MS utilizando un sistema Waters FractionsLynx compuesto de una bomba de gradiente Waters modelo 600,

66

una bomba de regeneración Waters modelo 515, una bomba de dilución Waters Reagent Manager, un inyector automático Waters modelo 2700, dos válvulas Rheodyne modelo LabPro, un detector de arreglo de diodos Waters modelo 996, un espectrómetro de masas Waters modelo ZMD y un colector de fracciones Gilson modelo 204. El sistema estaba controlado por el programa Waters FractionLynx. La separación se efectuó alternativamente en dos columnas Waters Symmetry (C_{18} , 5 μ M, 19 x 50 mm, referencia 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 efectuó utilizando un gradiente lineal de 5 a 95% de acetonitrilo que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético en agua que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, a un caudal de 10 ml/min. A la salida de la columna de separación, se separa una milésima parte del efluente por un LC Packing Accurate, se diluye con alcohol metílico a un caudal de 0,5 ml/min y se envía hacia los detectores, a razón de 75% hacia el detector de arreglo 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 que la masa del producto esperado no sea detectada 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 ión $[M+H]^+$ y/o al $[M+Na]^+$. En ciertos casos, dependiendo de los resultados analíticos por LC/MS, cuando se detecta 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, la recogida también se pone en marcha cuando se detectan la señal de masa del ión $[M+2H]^{++}$ y/o $[M+Na+H]^{++}$. Los productos se recogieron en tubos de vidrio aforados. Tras ser recogidos, los disolventes fueron evaporados en un evaporador centrífugo Savant AES 2000 o Genevac HT8 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.

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

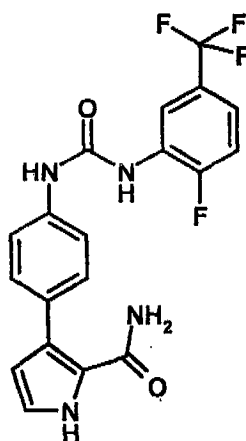
Acoplamiento LC-MS-DAD-ELSD:

- 10 MS: Waters-Micromass Platform II; LC: Agilent HP 1100; columna Hypersil GOLD Thermo C18; 3X50 mm, 2.5 μ m; eluyente: gradiente Agua (con Ácido Fórmico 0,1%) + acetonitrilo; UV: DAD (λ = 200-400nm).

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; UV: λ = 254nm.

- 15 Espectro RMN ^1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,50 ppm a la temperatura de 303K.

Ejemplo 1



- 20 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida
- A una solución de 0,490 g (2,435 mmol) de 3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida en 35 cm^3 de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,704 cm^3 de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato y 0,678 cm^3 de trietilamina. Después de 16
- 25 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se

concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se retoma en 40 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se lava 3 veces con 20 cm³ de agua y 30 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 1,1 g de un sólido amarillo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (90 / 5 / 5 y luego 1 / 1 / 0 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,3 g de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo que funde a 236°C; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm): 6,15 (t, J = 2,5 Hz: 1H); 6,89 (t, J = 2,5 Hz: 1H); de 6,10 a 7,30 (mt muy extendido: 2H); de 7,34 a 7,42 (mt: 3H); de 7,44 a 7,54 (mt: 3H); 8,63 (dd, J = 8,5 y 2,5 Hz: 1H); 8,90 (d ancho J = 3 Hz: 1H); 9,21 (s ancho: 1H); 11,4 (s ancho: 1H).

15 El 3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar de la manera siguiente:

Una suspensión de 0,3 g (1,387 mmol) de 3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo en 50 cm³ de una solución acuosa de amoníaco al 22% se calienta en autoclave a una temperatura cercana a 50°C, a 12 bares, durante 20 horas. Después de parar el calentamiento y de volver a temperatura y presión ambientes, la mezcla reactiva se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,31 g de un sólido naranja que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (96 / 2 / 2 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,085 g de 3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo; M.W. = 201, IE: m/z = 201 M⁺, m/z = 184 [M-NH₃]⁺, m/z = 155 [M-H₂CONH₂]⁺.

El 3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo se puede preparar de la manera siguiente:

30 A una suspensión de 0,1 g (0,942 mmol) de paladio sobre carbón al 10% en 35 cm³ de metanol, se le añade a una temperatura cercana a 20°C, 1 g (4,061 mmol) de 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo. Después de 20 horas de hidrogenación en autoclave a 3 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 35°C, la mezcla reactiva se filtra, el catalizador se enjuaga 2 veces con 5 cm³ de metanol y el filtrado se concentra a sequedad

a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,67 g de 3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo, en forma de un sólido naranja; M.W. = 216, IE: $m/z = 216$ M^+ , $m/z = 184$ $[M-CH_3OH]^+$, $m/z = 155$ $[M-H_2COOCH_3]^+$.

5 El 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo se puede preparar de la manera siguiente:

A una suspensión de 1,62 g (40,63 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral en 100 cm³ de tetrahidrofurano, se le añade gota a gota en 25 minutos a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, una mezcla de 5,87 g (19,35 mmol) de 1-[(E)-2-(4-metil-fenil)-sulfonil-vinil]-4-nitro-
10 benceno y 3,7 cm³ (38,7 mmol) de isocianoacetato de metilo disueltos en 150 cm³ de tetrahidrofurano. Tras 5 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se retoma en una mezcla de 100 cm³ de agua y 200 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se lava 2 veces con 100 cm³ de agua y 150 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio,
15 se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 5,3 g de un aceite marrón que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 2,12 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato, en forma de un sólido amarillo; M.W. =
20 246, IE: $m/z = 246$ M^+ , $m/z = 214$ $[M-CH_3OH]^+$.

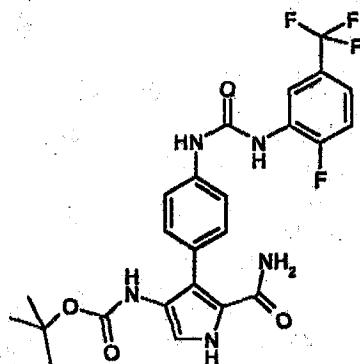
El 1-[(E)-2-(4-metil-fenil)-sulfonil-vinil]-4-nitro-benceno se puede preparar de la manera siguiente:

A una solución de 15 g (85,47 mmol) de metil p-tolil sulfona en 450 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 0°C, bajo
25 atmósfera de argón, 117,5 cm³ (188 mmol) de una solución de n-butilitio a 1,06M en el hexano. Después de 30 minutos de agitación a una temperatura cercana a 0°C, se añaden, bajo atmósfera de argón, 13 cm³ (85,47 mmol) de dietilclorofosfato disueltos en 70 cm³ de tetrahidrofurano. Después de 30 minutos de agitación a una temperatura cercana a 0°C, la mezcla reactiva se
30 enfría a una temperatura cercana a -78°C y se le añaden, bajo atmósfera de argón, 13,05 g (85,47 mmol) de 4-nitrobenzaldehído disueltos en 130 cm³ de tetrahidrofurano. Al cabo de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a -78°C, se deja subir la temperatura de la mezcla reactiva hasta una temperatura cercana a 20°C, se añaden 100 cm³ de agua y se concentra a
35 presión reducida (2,7 kPa) para dar un sólido beige. Este sólido se agita en

70
20

250 cm³ de agua durante 20 minutos, se filtra, se lava 3 veces con 40 cm³ de agua, se seca en estufa a presión reducida (2,7 kPa) a 35°C durante 5 horas para dar 25,43 g de 1-[(E)-2-(4-metil-fenil)-sulfonil-vinil]-4-nitro-benceno, en forma de un sólido beige que funde a 176°C; M.W. = 303, IE: m/z = 303 M⁺, m/z = 239 [M-SO₂]⁺, m/z = 139 [CH₃-Ph-SO]⁺.

Ejemplo 2



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

- 10 A una solución de 0,096 g (0,303 mmol) de 4-terc-butiloxicarbonilamino-3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida en 11 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,044 cm³ de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se diluye con
- 15 40 cm³ de acetato de etilo, se lava 3 veces con 15 cm³ de agua y 15 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,181 g de un sólido amarillo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (90 / 5 / 5 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se
- 20 obtienen 0,15 g de 4-terc-butiloxicarbonilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 1,35 (s ancho, 9H); 5,70 (m extendido, 1H); 6,88 (s ancho, 1H); 7,05 (m extendido, 1H); 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,49 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,70 (s ancho, 1H); 8,62 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 9,03 (s ancho, 1H); 9,36 (s, 1H); 11,3 (s ancho, 1H): ES⁺: m/z = 522: [M+H]⁺; ES⁻: m/z = 520: [M-H]⁻.
- 25

A
21

El 4-terc-butiloxicarbonilamino-3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,024 g (0,222 mmol) de paladio sobre carbón al 10% en 63 cm³ de metanol, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, 5 0,331 g (0,956 mmol) de 4-terc-butiloxicarbonilamino-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida. Después de 5 horas de hidrogenación en autoclave a 4 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 40°C, la mezcla reactiva se filtra. El catalizador se enjuaga 2 veces con 15 cm³ de metanol y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,3 g de 4-terc-butiloxicarbonilamino-3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de 10 un sólido blanco que funde en torno a 142°C; EI: m/z = 316 M⁺; m/z = 260 [M-tBu]⁺; m/z = 243 [M-OtBu]⁺; m/z = 199 [243-CONH₂]⁺; m/z = 57: [tBu]⁺ pico de base.

El 4-terc-butiloxicarbonilamino-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar de la manera siguiente: 15

A una suspensión de 0,45 g (1,635 mmol) de ácido 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico en 15 cm³ de acetonitrilo, se le añaden a una temperatura cercana a 5°C, bajo atmósfera de argón, 0,241 cm³ de trietilamina seguidos de 0,370 cm³ de azoturo de difenoxifosforilo. El medio 20 reactivo se deja evolucionar durante 30 minutos hasta una temperatura cercana a 20°C y luego se calienta 2,5 horas a una temperatura cercana a 60°C. La mezcla reactiva se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite marrón que se retoma en 25 cm³ de terc-butanol. Después de 2 horas de agitación a una temperatura cercana a 60°C, la 25 mezcla reactiva se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,56 g de un sólido ocre que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (96 / 2 / 2 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,331 g de 4-terc-butiloxicarbonilamino-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma 30 de un sólido amarillo; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm): EI: m/z = 346 M⁺; m/z = 290 [M-tBu]⁺; m/z = 273 [M-OtBu]⁺; m/z = 229 [273-CONH₂]⁺; m/z = 57 [tBu]⁺ pico de base.

El ácido 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico se puede preparar de la manera siguiente:

72
42

Una solución de 2,8 g (9,232 mmol) de 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en 33,6 cm³ (0,614 mol) de ácido sulfúrico concentrado se calienta a una temperatura cercana a 80°C durante 2 horas. La mezcla reactiva se vierte lentamente y bajo agitación sobre 350 cm³ de agua helada.

- 5 Después de 30 minutos de agitación, la mezcla reactiva se filtra sobre vidrio sinterizado N°3. El sólido se lava 4 veces con 100 cm³ de agua helada y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa), a una temperatura cercana a 45°C durante 24 horas, para dar 2,25 g de ácido 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico, en forma de un sólido beige; ES⁺: m/z = 276: [M+H]⁺;
10 ES⁻: m/z = 274: [M-H]⁻.

El 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo se puede preparar de la manera siguiente:

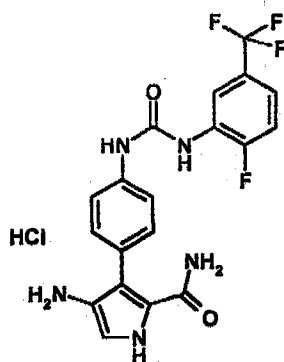
- A una suspensión de 18 g (69,16 mmol) de 4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en 300 cm³ de diclorometano, se le añaden a una
15 temperatura cercana a -24°C, bajo atmósfera de argón, 8,1 cm³ (91,29 mmol) de isocianato de clorosulfonilo disueltos en 100 cm³ de diclorometano. Después de 30 minutos de agitación a una temperatura cercana a -24°C, el medio reactivo se deja evolucionar durante 2 h hasta una temperatura cercana a 20°C. Tras haber inducido la cristalización utilizando una varilla de
20 vidrio, la mezcla reactiva se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla reactiva se enfría a una temperatura cercana a 5°C y luego se filtra sobre vidrio sinterizado N°3. El sólido se lava 3 veces con 40 cm³ de diclorometano y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa) a una temperatura cercana a 40°C durante 3 horas. A continuación, el
25 sólido se pone en suspensión en 500 cm³ de agua; la mezcla resultante se calienta a una temperatura cercana a 40°C durante 3 horas y luego se enfría a una temperatura cercana a 5°C durante 1 hora antes de proceder a su filtración sobre vidrio sinterizado N°3. El sólido se lava sucesivamente 2 veces con 50 cm³ de agua y 2 veces con 30 cm³ de éter de petróleo y luego
30 se seca a presión reducida (2,7 kPa), a una temperatura cercana a 40°C durante 16 horas, para dar 15,4 g de 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, en forma de un sólido beige; EI: m/z = 303: M⁺; m/z = 274 [M-CH₂CH₃]⁺; m/z = 258 [M-OCH₂CH₃]⁺; m/z = 241 [258-OH]⁺ pico de base.

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

73
73

- A una suspensión de 0,512 g (12,8 mmol) 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 mmol) de 4-nitrocinnamato de etilo y 1,991 g (10,2 mmol) de tosil-metil isocianato disueltos en una mezcla de 18 cm³ de dimetilsulfóxido y 36 cm³ de éter dietílico. Después de 1 hora de agitación a reflujo, la mezcla reactiva se retoma en una mezcla de 70 cm³ de agua, 20 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio 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.
- 10 Todas las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite negro que se retoma en 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 reúnen, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida
- 15 (2,7 kPa) para dar 2,82 g de un sólido negro que se purifica por cromatografía flash [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (3 / 2 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 1,48 g de un sólido naranja que se purifica por cromatografía flash
- 20 [eluyente: diclorometano]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,78 g de 4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, en forma de un sólido amarillo; IE: m/z = 260 (M⁺) pico de base, m/z = 215 (M - C₂H₅O⁺), m/z = 169 (215-NO₂).

25 Ejemplo 3



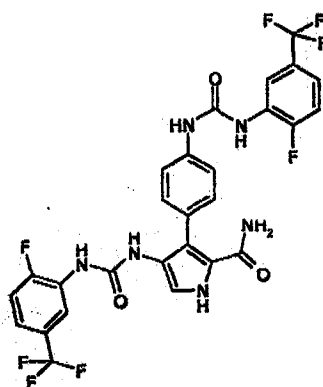
Clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

74

A una suspensión de 0,15 g (0,288 mmol) de 4-terc-butiloxicarbonilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida en 1 cm³ de dioxano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, 0,72 cm³ de una solución de ácido clorhídrico 4 N en el dioxano. Después de 5 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (gradiente de 90 / 5 / 5 a 80 / 10 / 10 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 85 mg de un sólido amarillo que posteriormente se agita en 4 cm³ de pentano durante 16h. Tras filtración sobre vidrio sinterizado N°3, el sólido se lava 2 veces con 1 cm³ de pentano y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa), a una temperatura cercana a 40°C durante 4 horas, para dar 47 mg de clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo que funde en torno a 174°C; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d6, δ en ppm) de 5,30 a 8,00 (m muy extendido, 2H); 6,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,50 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,63 (d ancho, J = 7,0 Hz, 1H); 8,96 (s ancho, 1H); 9,29 (s, 1H); 10,7 (s ancho, 1H); ES⁺: m/z = 422: [M+H]⁺; ES⁻: m/z = 420: [M-H]⁻.

El 4-terc-butiloxicarbonilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar como se describe en el ejemplo 2.

Ejemplo 4

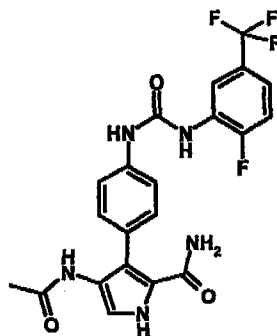


4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución de 0,107 g (0,254 mmol) de clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida en 10 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,037 cm³ de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato y 0,035 cm³ de trietilamina. Después de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se diluye con 10 cm³ de acetato de etilo y luego se lava sucesivamente 2 veces con 15 cm³ de agua y 15 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,27 g de un sólido amarillo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (7 / 3 en volúmenes) y luego diclorometano / metanol / acetonitrilo (90 / 5 / 5 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,079 g de 4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido blanco que funde entre 186 y 190°C; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 5,62 (m muy extendido, 1H); 7,02 (m muy extendido, 1H); 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,32 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,42 (dd, J = 8,5 y 11,5 Hz, 1H); 7,51 (dd, J = 8,5 y 11,5 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,05 (s, 1H); 8,64 (m, 2H); 9,06 (s ancho, 1H); 9,12 (s ancho, 1H); 9,45 (s ancho, 1H); 11,3 (s ancho, 1H); ES⁺: m/z = 627: [M+H]⁺.

El clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar como se describe en el ejemplo 3.

25 Ejemplo 5



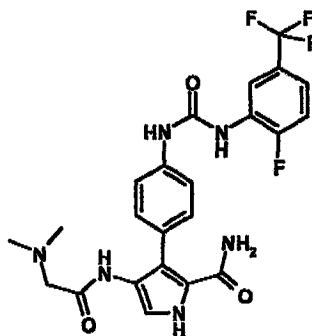
4-Acetilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución de 0,15 g (0,328 mmol) de clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida en 4,5 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,023 cm³ de cloruro de acetilo, 0,091 cm³ de trietilamina y 8 mg de 4-dimetilaminopiridina. Después de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se diluye con 15 cm³ de diclorometano y luego se lava 2 veces con 10 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un sólido que se recrystaliza en caliente en 5 cm³ de diclorometano. El sólido recrystalizado se filtra sobre vidrio sinterizado N°3, se lava 2 veces con 3 cm³ de diclorometano y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa), a una temperatura cercana a 40°C durante 5 horas, para dar 0,084 g de 4-acetilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido blanco que funde a 228,5°C; ES⁺: m/z = 464: [M+H]⁺.

R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 1,87 (s, 3H) ; 5,62 (m extendido, 1H) ; 7,03 (m extendido, 1H) ; 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,50 (m parcialmente enmascarado, 1H) ; 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,62 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 9,02 (s ancho, 1H) ; 9,36 (s ancho, 1H) ; 11,3 (s ancho, 1H) ;

El clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar como se describe en el ejemplo 3.

Ejemplo 6



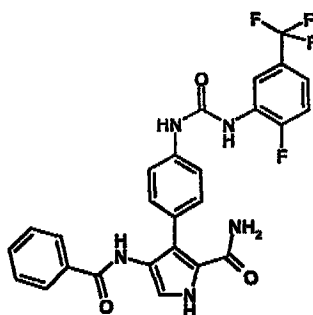
4-(2-Dimetilamino-acetilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

- A una solución de 0,15 g (0,328 mmol) de clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida en 4,5 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,052 g de clorhidrato de cloruro de dimetilamino acetilo, 0,091 cm³ de trietilamina y 8 mg de 4-dimetilaminopiridina. Después de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se diluye con 15 cm³ de diclorometano y luego se lava 2 veces con 10 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 148 mg de un sólido beige que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (82 / 9 / 9 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,107 g de 4-(2-dimetilamino-acetilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo que funde a 178°C; ES⁺: m/z = 507: [M+H]⁺.

R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 2,14 (s, 6H) ; 2,91 (s, 2H) ; 5,79 (m extendido, 1H) ; 7,06 (m extendido, 1H) ; de 7,25 a 7,31 (m, 3H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,61 (m, 1H) ; 8,68 (s, 1H) ; 9,11 (s ancho, 1H) ; 9,49 (s ancho, 1H) ; 11,35 (s ancho, 1H);

- El clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar como se describe en el ejemplo 3.

Ejemplo 7



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

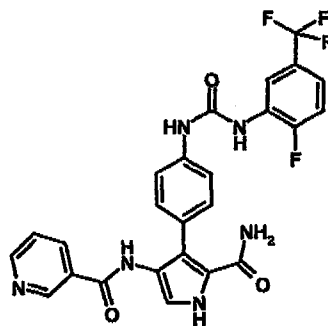
A una solución de 0,15 g (0,328 mmol) de clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida en 4,5 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo

78

atmósfera de argón, 0,038 cm³ de cloruro de benzoilo y 0,091 cm³ de trietilamina. Después de 4 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se diluye con 15 cm³ de diclorometano y luego se lava 2 veces con 10 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un sólido que se recrystaliza en caliente en 5 cm³ de metanol. El sólido recrystalizado se filtra sobre vidrio sinterizado N°3, se lava 2 veces con 2 cm³ de metanol y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa), a una temperatura cercana a 35°C durante 5 horas, para dar 0,075 g de 4-benzoilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido blanco que funde a 239,7°C; ES⁺: m/z = 526: [M+H]⁺.

El clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar como se describe en el ejemplo 3.

Ejemplo 8



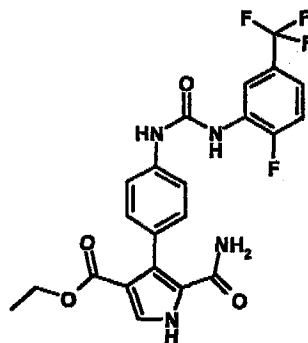
4-Nicotinoilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución de 0,15 g (0,328 mmol) de clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida en 4,5 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,058 g del clorhidrato de cloruro de nicotinoilo, 0,091 cm³ de trietilamina y 8 mg de 4-dimetilaminopiridina. Después de 16 horas de agitación a reflujo, la mezcla reactiva se diluye con 15 cm³ de diclorometano y luego se lava 2 veces con 10 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 148 mg de un sólido beige que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano /

metanol / acetonitrilo (82 / 9 / 9 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,01 g de 4-nicotinoilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo; R.M.N. ^1H (400 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm) 5,85 (m extendido, 1H) ; 7,12 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,38 (m, 1H) ; de 7,45 a 7,53 (m, 4H) ; 8,10 (m, 1H) ; 8,61 (m, 1H) ; 8,68 (d, $J = 1,5$ y 5,0 Hz, 1H) ; 8,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 8,93 (m, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 9,52 (s, 1H) ; 11,5 (s ancho, 1H); ES^+ : $m/z = 527$: $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar como se describe en el ejemplo 3.

Ejemplo 9



5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 0,23 g (0,842 mmol) de 5-carbamoil-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,122 cm^3 (0,842 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 2 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se diluye con 40 cm^3 de acetato de etilo y luego se lava sucesivamente 2 veces con 30 cm^3 de agua y 30 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,431 g de un sólido amarillo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (94 / 3 / 3 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,345 g de un sólido amarillo que posteriormente se agita en 5 cm^3 de diclorometano durante 1h. Tras filtración

sobre vidrio sinterizado N°3, el sólido se lava 2 veces con 3 cm³ de diclorometano y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa), a una temperatura cercana a 30°C durante 4 horas, para dar 0,333 g de 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-

- 5 carboxilato de etilo, en forma de un sólido amarillo que funde a 179°C; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 1,05 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 5,45 (m extendido, 1H); 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,25 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,49 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,62 (dd, J = 2,5 y
10 7,5 Hz, 1H); 9,01 (s ancho, 1H); 9,36 (s, 1H); 12,1 (s ancho, 1H): ES⁺: m/z = 479: [M+H]⁺; ES⁻: m/z = 477: [M-H]⁻.

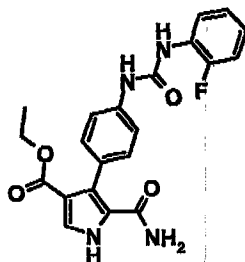
El 5-carbamoil-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo se puede preparar de la manera siguiente:

- A una suspensión de 0,204 g (1,912 mmol) de paladio sobre carbón al 10%
15 en 140 cm³ de metanol, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, 2,5 g (8,243 mmol) de 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de 4 horas de hidrogenación en autoclave a 4 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 35°C, la mezcla reactiva se filtra; el catalizador se enjuaga 2 veces con 20 cm³ de metanol y el filtrado se
20 concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se utiliza por segunda vez en una reacción de hidrogenación en las mismas condiciones que anteriormente. Después de un tratamiento similar al anteriormente descrito, se obtienen 1,93 g de 5-carbamoil-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, en forma de un sólido amarillo; EI: m/z = 273:
25 M⁺ pico de base; m/z = 256 [M-NH₃]⁺; m/z = 228 [M-CONH₃]⁺.

El 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo se puede preparar como se describe en el ejemplo 2.

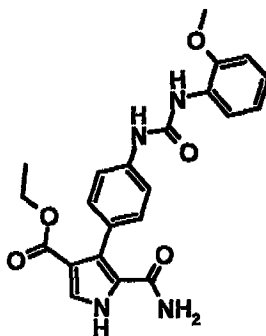
- Los productos de los ejemplos 10 a 37 se pueden preparar por analogía al
ejemplo 9 a partir del 5-carbamoil-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de
30 etilo y del aril isocianato correspondiente, las LCMS se han hecho en un espectrómetro LCT de Micromass, con una columna Highpurity C18 50 x 4,6 mm partículas de 5 µm de Termo, pasando el gradiente de 90% de acetonitrilo en 5 min (condiciones iniciales: 95% de agua con 0,5% de TFA-5% de acetonitrilo):

81

Ejemplo 10

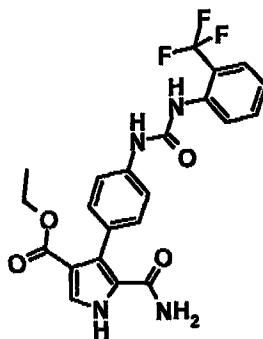
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 5 ES⁺: m/z = 411 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,3 min

Ejemplo 11

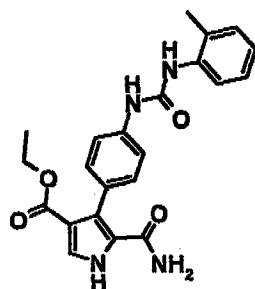
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 10 ES⁺: m/z = 423 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,3 min

Ejemplo 12

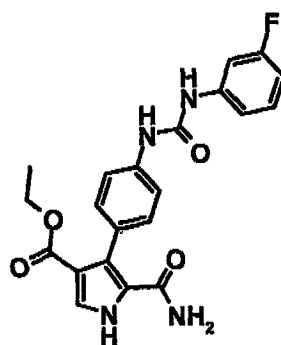
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 15 ES⁺: m/z = 461 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,5 min

82
87**Ejemplo 13**

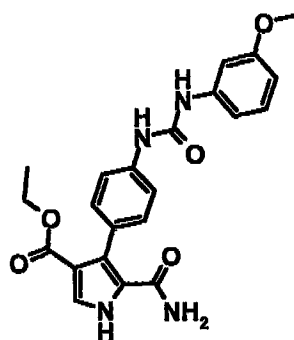
5-Carbamoil-4-[4-(3-o-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

ES⁺: m/z = 407 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,2 min

5 Ejemplo 14

5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

ES⁺: m/z = 411 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,3 min

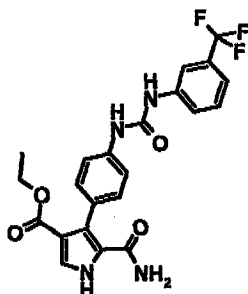
10 Ejemplo 15

5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

ES⁺: m/z = 423 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,2 min

43
83

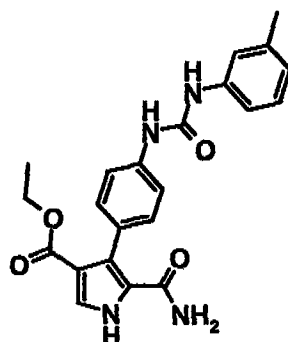
Ejemplo 16



5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

5 ES⁺: m/z = 461 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,7 min

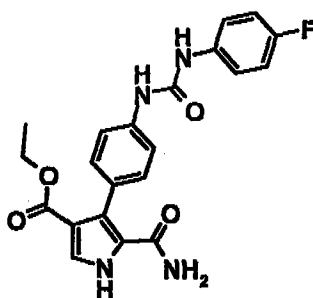
Ejemplo 17



5-Carbamoil-4-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

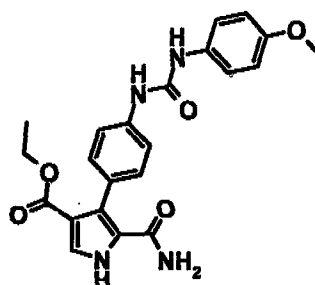
ES⁺: m/z = 407 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,4 min

10 Ejemplo 18



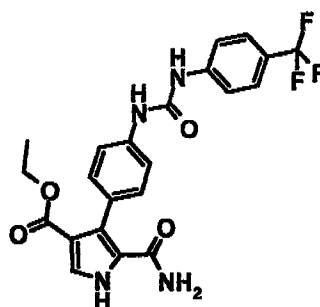
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

ES⁺: m/z = 411 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,2 min

84
84**Ejemplo 19**

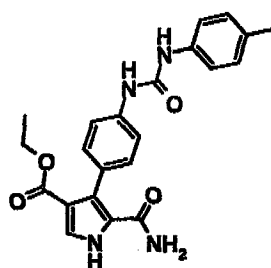
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 5 ES⁺: m/z = 423 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,1 min

Ejemplo 20

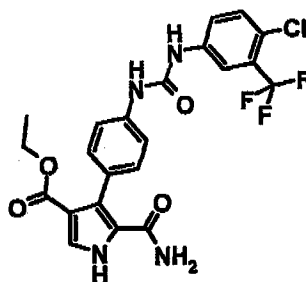
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 10 ES⁺: m/z = 461 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,8 min

Ejemplo 21

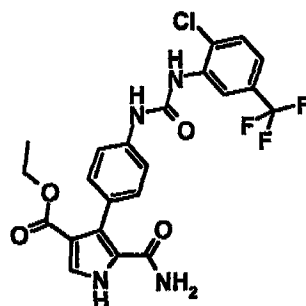
5-Carbamoil-4-{4-[3-p-tolil-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

ES⁺: m/z = 407 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,4 min

48
85**Ejemplo 22**

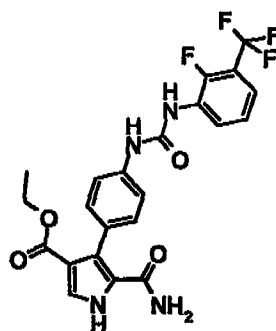
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 5 ES⁺: m/z = 495 [M+H]⁺, tiempo de retención 5 min

Ejemplo 23

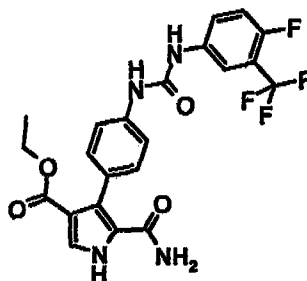
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 10 ES⁺: m/z = 495 [M+H]⁺, tiempo de retención 5 min

Ejemplo 24

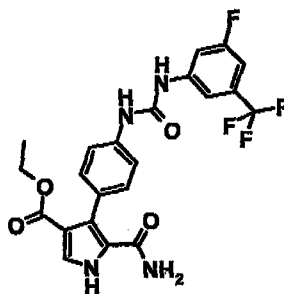
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 15 ES⁺: m/z = 479 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,8 min

86
86**Ejemplo 25**

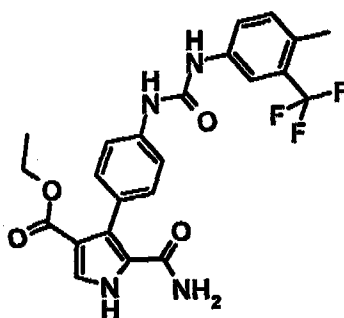
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 5 ES⁺: m/z = 479 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,8 min

Ejemplo 26

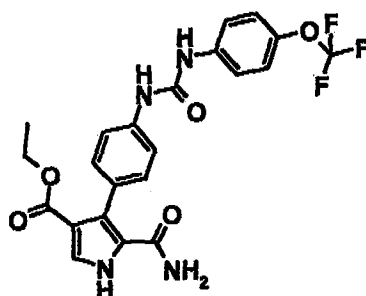
5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 10 ES⁺: m/z = 479 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,9 min

Ejemplo 27

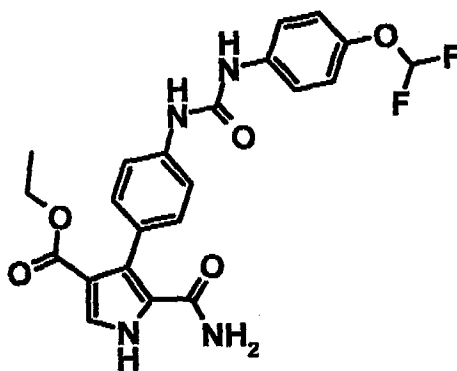
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 15 ES⁺: m/z = 475 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,9 min

87
87**Ejemplo 28**

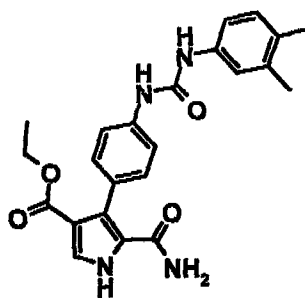
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 5 ES⁺: m/z = 477 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,8 min

Ejemplo 29

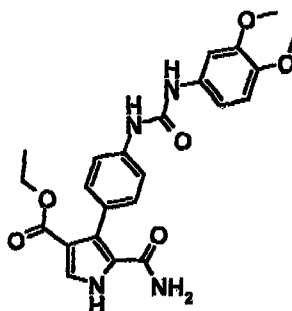
5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 10 ES⁺: m/z = 459 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,4 min

Ejemplo 30

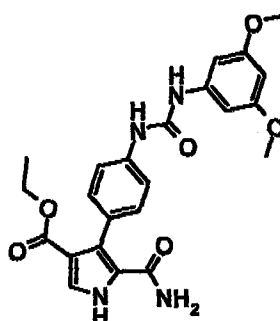
5-Carbamoil-4-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 15 ES⁺: m/z = 421 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,5 min

Ejemplo 31

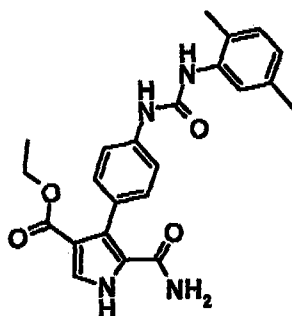
5-Carbamoil-4-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 5 ES⁺: m/z = 453 [M+H]⁺, tiempo de retención 3,8 min

Ejemplo 32

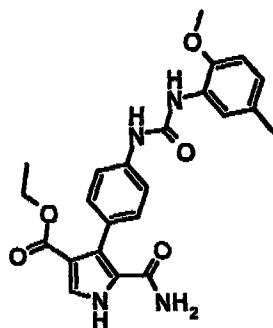
5-Carbamoil-4-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 10 ES⁺: m/z = 453 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,2 min

Ejemplo 33

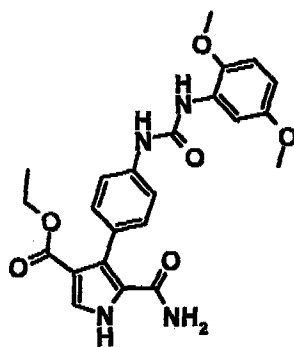
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 15 ES⁺: m/z = 421 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,5 min

Ejemplo 34

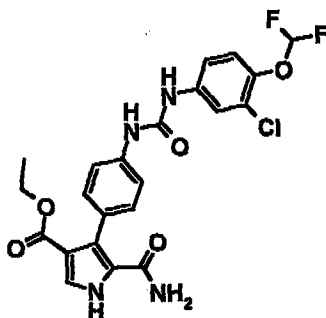
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 5 ES⁺: m/z = 437 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,6 min

Ejemplo 35

5-Carbamoil-4-{4-[3-(2,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

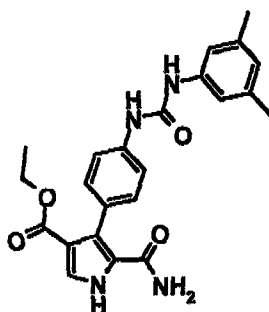
- 10 ES⁺: m/z = 453 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,3 min

Ejemplo 36

5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

ES⁺: m/z = 493 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,7 min

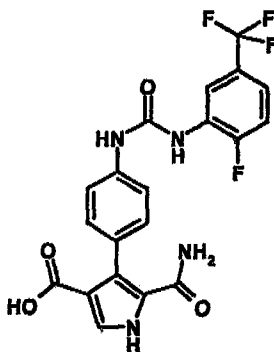
Ejemplo 37



5-Carbamoil-4-{4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

ES⁺: m/z = 421 [M+H]⁺, tiempo de retención 4,6 min

Ejemplo 38



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

A una solución de 0,14 g (0,497 mmol) de clorhidrato del ácido 5-carbamoil-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico en 18 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,072 cm³ (0,497 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato y 0,07 cm³ (0,497 mmol) de trietilamina. Después de 5 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (gradiente de 90 / 5 / 5 a 80 / 10 / 10 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtiene un sólido que posteriormente se agita en 5 cm³ de pentano durante 3 horas. Tras filtración sobre vidrio

91

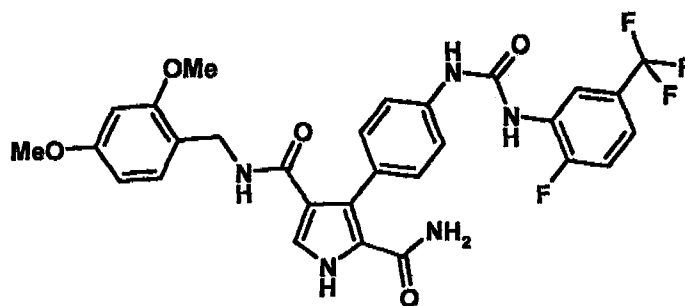
sinterizado N°3, el sólido se lava 2 veces con 1 cm³ de pentano y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa), a una temperatura cercana a 30°C durante 15 horas, para dar 0,105 g de ácido 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxílico, en forma de un sólido amarillo que funde a 194°C; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm): 5,37 (m extendido, 1H); 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,23 (m enmascarado, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (m parcialmente enmascarado, 1H); 8,64 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,35 (s, 1H); 11,6 (m extendido, 1H); 12,05 (s ancho, 1H); ES⁺: m/z = 451: [M+H]⁺; ES⁻: m/z = 449: [M-H]⁻.

El clorhidrato del ácido 5-carbamoil-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico se puede preparar de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,135 g (0,126 mmol) de paladio sobre carbón al 10% en 20 cm³ de metanol, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, 0,15 g (0,545 mmol) de ácido 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico. Después de 3 horas de hidrogenación en autoclave a 3 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 30°C, la mezcla reactiva se retoma con 5 cm³ de una solución de ácido clorhídrico 4N en el dioxano y luego se filtra. El catalizador se enjuaga 2 veces con 2 cm³ de una solución de ácido clorhídrico 4N en el dioxano y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,141 g de clorhidrato del ácido 5-carbamoil-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico, en forma de un sólido amarillo; ES⁺: m/z = 246: [M+H]⁺.

El ácido 5-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico se puede preparar como se describe en el ejemplo 2.

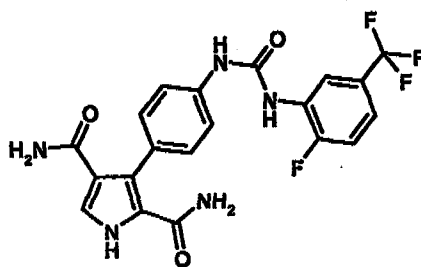
Ejemplo 39



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

- A una solución de 0,321 cm³ (2,09 mmol) de 2,4 dimetoxi-benzilamina en 10 cm³ de tolueno, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 1,36 cm³ (2,717 mmol) de una solución de trimetilaluminio 2M en el tolueno seguidos de 0,5 g (1,045 mmol) de 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a 60°C, la mezcla reactiva se diluye con 50 cm³ de acetato de etilo y luego se lava sucesivamente 2 veces con 30 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de amonio y 2 veces con 25 cm³ de agua. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,52 g de un sólido amarillo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (90 / 5 / 5 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,170 g de 4-(2,4-dimetoxi-benzilamino)carbonil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo que funde a una temperatura superior a 260°C; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm): 3,68 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 5,34 (m extendido, 1H); 6,40 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,99 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 7,17 (m extendido, 1H); 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,50 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,64 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 9,00 (s ancho, 1H); 9,36 (s ancho, 1H); 11,85 (s ancho, 1H); ES⁺: m/z = 600: [M+H]⁺.
- El 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo se puede preparar como se describe en el ejemplo 9.

Ejemplo 40



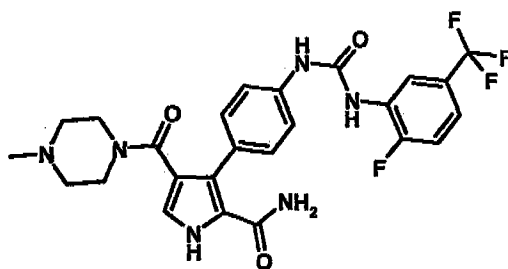
- 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2,4-di-carboxamida

93
q3

- A una solución de 0,15 g (0,25 mmol) de 4-(2,4-dimetoxi-benzilamino)carbonil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida en 3 cm³ de tolueno, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,108 g de ácido p-tolueno sulfónico monohidrato. Después de 48 horas de agitación a una temperatura cercana a 65°C, la mezcla reactiva se diluye con 0,25 cm³ de metanol y el pH se ajusta a un valor comprendido entre 12 y 13 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio reactivo se extrae 3 veces con 15 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con 20 cm³ de agua y 20 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,175 g de un sólido amarillo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (90 / 5 / 5 en volúmenes)].
- Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,047 g de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida, en forma de un sólido blanco que funde a 196°C; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm): 5,32 (m extendido, 1H); 6,41 a 6,77 (m extendido, 2H); 7,15 (m extendido, 1H); 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,45 (s ancho, 1H); 7,50 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,62 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 9,11 (s ancho, 1H); 9,46 (s ancho, 1H); 11,85 (s ancho, 1H); ES⁺: m/z = 450: [M+H]⁺.

El 4-(2,4-dimetoxi-benzilamino)carbonil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar como se describe en el ejemplo 39.

Ejemplo 41



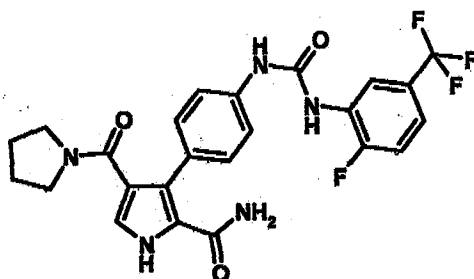
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida

79
96

Se procede de manera análoga a la descrita en el ejemplo 39, pero a partir de N-metilpiperazina y de 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de un tratamiento similar, se obtiene el 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida; ES⁺: m/z = 533 [M+H]⁺.

El 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo se puede preparar como se describe en el ejemplo 9.

Ejemplo 42

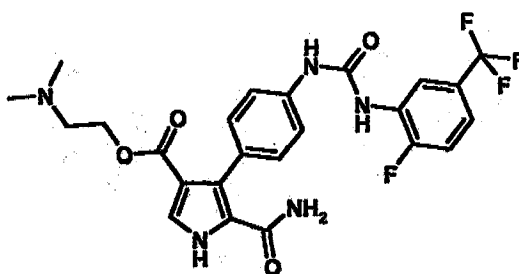


10 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida

Se procede de manera análoga a la descrita en el ejemplo 39, pero a partir de pirrolidina y de 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de un tratamiento similar, se obtiene el 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida; ES⁺: m/z = 504 [M+H]⁺.

El 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo se puede preparar como se describe en el ejemplo 9.

Ejemplo 43



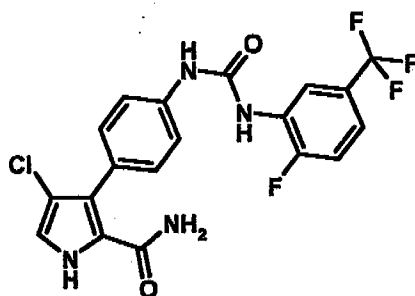
20

5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-dimetilamino-etilo

A una solución de 0,12 g (0,266 mmol) de 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en 4 cm³ de dimetilformamida, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,06 cm³ de 2-dimetilamino-etanol, 0,085 cm³ de trietilamina, 112 mg de clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 80 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol. Después de 3 horas de agitación a una temperatura cercana a 70°C, la mezcla reactiva se vierte sobre 40 cm³ de agua destilada y se agita durante 1 hora a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla reactiva se filtra sobre vidrio sinterizado N°3, el sólido se lava 2 veces con 5 cm³ de agua y luego se seca al aire para dar 0,065 g de un sólido blanco que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / amoníaco acuoso al 28% (12 / 2,25 / 0,38 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,04 g de 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-dimetilamino-etilo, en forma de un sólido blanco; ES⁺: m/z = 522 [M+H]⁺.

El 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo se puede preparar como se describe en el ejemplo 9.

Ejemplo 44



20

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

A una solución de 0,03 g (0,127 mmol) de 4-cloro-3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida en 2,7 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,019 cm³ (0,134 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 2 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se recrystaliza en 4 cm³ de acetonitrilo. Tras filtración sobre vidrio sinterizado

25

Nº3, el sólido se lava con 2 cm³ de acetonitrilo y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa), a una temperatura cercana a 45°C durante 2 horas, para dar 0,037 g de 4-cloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido blanco; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm): 5,83 (m extendido, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,18 (m extendido, 1H); 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,38 (m, 1H); 7,50 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,62 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 9,04 (s ancho, 1H); 9,39 (s ancho, 1H); 11,8 (s ancho, 1H); ES⁺: m/z = 441: [M+H]⁺; ES⁻: m/z = 439: [M-H]⁻.

10 El 4-cloro-3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar de la manera siguiente:

A una solución de 0,136 g (0,512 mmol) de 4-cloro-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida en 2,8 cm³ de ácido acético, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 134 mg (2,048 mmol) de zinc en polvo. Después de 2 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se diluye con 20 cm³ de acetato de etilo y 15 cm³ de agua, y el pH se ajusta a un valor comprendido entre 8 y 9 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. La fase acuosa se extrae 2 veces con 15 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,145 g de un sólido naranja que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (90 / 5 / 5 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,03 g de 4-cloro-3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido beige; EI: m/z = 235:M⁺; m/z = 218 [M-NH₂]⁺; m/z = 155 [M-Cl-CONH₃]⁺; m/z = 44 [CONH₂]⁺ pico de base.

Los 4-cloro-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida y 5-cloro-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida se pueden preparar de la manera siguiente:

30 A una solución de 0,495 g (2,141 mmol) de 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida en 13,7 cm³ de acetonitrilo, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 286 mg (1,868 mmol) de N-clorosuccinimida en polvo. Después de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a 65°C, la mezcla reactiva se diluye con 40 cm³ de acetato de etilo y luego se lava sucesivamente 3 veces con 20 cm³ de agua y 20 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase

SPF
98

orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,45 g de un sólido rojo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (98 / 1 / 1 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,3 g de una mezcla de 4-cloro-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida y 5-cloro-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida en las proporciones respectivas 55 / 45, en forma de un sólido naranja que se purifica por LC-MS HPLC preparativa:

Técnica	Detección	Fase móvil A	Fase móvil B
LC-MS preparativa	Varilla de diodo	H ₂ O + 0,1% TFA pH = 1	acetonitrilo

10

Gradiente		
Tiempo mín.	Caudal ml/min.	% acetonitrilo
0	20	25
1	20	25
3	30	25
11	30	40
12	30	100
12.80	20	100

- Los dos isómeros se separan mediante cromatografía:

Técnica	Detección	Fase estacionaria	Fase móvil	Caudal
Prochrom 2 Columna AXXIAL	UV 254nm	<u>WHELK01.SS</u> <u>MIXTO.700 G</u>	70% Heptano; 28% CH ₂ Cl ₂ ; 2% MeOH;	92 ml/min.

98
98

		350 x 80 mm, 10 µm	0.1% TEA	
--	--	-----------------------	----------	--

- Pureza química

5

Técnica	Detección	Fase estacionaria	Fase móvil	Caudal
Platform	TIC	Thermo hypersil gold 50 x 3 mm, 3 µm	Gradiente 7 min. A: H ₂ O + HCOOH 0,1% B: acetonitrilo	0,8 ml/min.

- Controles analíticos, Pureza HPLC en fase inversa:

Técnica	Detección	Fase estacionaria	Fase móvil	Caudal
Agilent 1	UV 265nm	Whelk01.SS 10µm 250 x 4.6 mm	70% Heptano; 28% CH ₂ Cl ₂ ; 2% MeOH; 0.1% TEA	1 ml/min.

10

	Isómero 5-Cl	Isómero 4-Cl
Tiempo de retención	16, 23 min.	18,59 min.
Pureza	>99%	98%

De este modo se obtienen 0,136 g de 4-cloro-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo; EI: $m/z = 265$: M^+ pico de base; $m/z = 248$ $[M-NH_3]^+$; $m/z = 218$ $[248-NO]^+$.

- 5 y 0,120 mg de 5-cloro-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo; EI: $m/z = 265$: M^+ pico de base; $m/z = 248$ $[M-NH_3]^+$; $m/z = 218$ $[248-NO]^+$.

El 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar de la manera siguiente:

- 10 A una solución de 1,96 g (5,139 mmol) de 2-(2,4-dimetoxi-benzilamino)carbonil-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol en 55 cm³ de tolueno, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C bajo atmósfera de argón, 2,224 g (11,69 mmol) de ácido p-tolueno sulfónico monohidrato. Después de 4,5 horas de agitación a una temperatura cercana a 65°C, la mezcla reactiva se diluye con 70 cm³ de acetato de etilo y luego se lava sucesivamente 3 veces
- 15 con 50 cm³ de agua y 50 cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un sólido amarillo que posteriormente se agita en 15 cm³ de acetonitrilo durante 16 horas. Tras filtración sobre vidrio sinterizado N°3, el
- 20 sólido se lava 2 veces con 4 cm³ de acetonitrilo helado y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa) a una temperatura cercana a 35°C durante 5 horas para dar 0,5 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido ocre; EI: $m/z = 231$: M^+ pico de base; $m/z = 214$ $[M-NH_3]^+$; $m/z = 184$ $[M-HNO_2]^+$.

- 25 El 2-(2,4-dimetoxi-benzilamino)carbonil-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol se puede preparar de la manera siguiente:

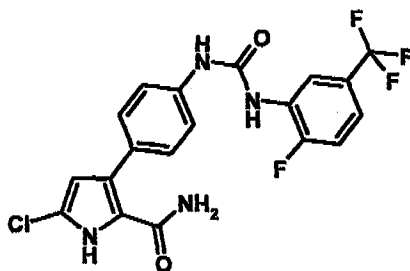
- 30 A una solución de 2,435 cm³ (15,84 mmol) de 2,4 dimetoxi-benzilamina en 65 cm³ de tolueno, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 10,3 cm³ (20,59 mmol) de una solución de trimetilaluminio 2M en el tolueno seguidos de 1,95 g (7,92 mmol) de 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo. Después de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a 20°C y de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a 60°C, la mezcla reactiva se diluye con 170 cm³ de acetato de etilo. La solución resultante se lava sucesivamente 3 veces con 70

100
100

- cm³ de una solución acuosa saturada en cloruro de amonio y 2 veces con 50 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un sólido amarillo que posteriormente se agita en 20 cm³ de acetonitrilo a una temperatura cercana a 5°C durante 30 minutos. Tras filtración sobre vidrio sinterizado N°3, el sólido se lava con 10 cm³ de acetonitrilo helado y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa) a una temperatura cercana a 35°C durante 3 horas para dar 1,96 g de 2-(2,4-dimetoxi-benzilamino)carbonil-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol, en forma de un sólido amarillo; ES⁺: m/z = 382: [M+H]⁺; ES⁻: m/z = 380: [M-H]⁻.

El 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo se puede preparar como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 45



- 15 5-Cloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

- A una solución de 0,055 g (0,233 mmol) de 5-cloro-3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida en 5 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,035 cm³ (0,245 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 2 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se recrystaliza en 4 cm³ de acetonitrilo. Tras filtración sobre vidrio sinterizado N°3, el sólido se lava con 2 cm³ de acetonitrilo y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa), a una temperatura cercana a 35°C durante 4 horas, para dar 0,076 g de 5-cloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo; R.M.N. 1H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm): 6,16 (s, 1H); 6,45 (m extendido, 1H); 7,12 (m extendido, 1H); 7,38 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,49 (dd, J = 9,0 y 11,0 Hz, 1H); 8,63 (dd, J =

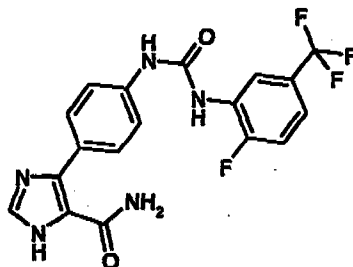
101

2,0 y 7,5 Hz, 1H); 8,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 9,22 (s, 1H); 12,1 (m extendido, 1H); ES^+ : $m/z = 291$: $[M+Na]^+$.

El 5-cloro-3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida se puede preparar de la manera siguiente:

- 5 A una solución de 0,12 g (0,452 mmol) de 5-cloro-3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida en 2,36 cm³ de ácido acético, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 118 mg (1,806 mmol) de zinc en polvo. Después de 2 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se diluye con 30 cm³ de acetato de etilo y 15 cm³ de agua, y el pH se ajusta a un valor comprendido entre 8 y 9 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. La fase acuosa se extrae 2 veces con 20 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,103 g de un sólido naranja que se purifica por cromatografía flash [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (90 / 5 / 5 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,055 g de 5-cloro-3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, en forma de un sólido amarillo; El : $m/z = 235$: M^+ ; $m/z = 218$ $[M-NH_2]^+$; $m/z = 155$ $[M-Cl-CONH_2]^+$; $m/z = 44$ $[CONH_2]^+$ pico de base.
- 20 El 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo se puede preparar como se describe en el ejemplo 44.

Ejemplo 46



- 25 5-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-3H-imidazol-4-carboxamida

A una solución de 0,055 g (0,272 mmol) de 5-(4-amino-fenil)-3H-imidazol-4-carboxamida en 4 cm³ de tetrahidrofurano, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,040 cm³ (0,272 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 16 horas de agitación a

102
102

una temperatura cercana a 20°C, la mezcla reactiva se filtra sobre vidrio sinterizado N°3. El sólido obtenido se lava sucesivamente 3 veces con 2 cm³ de tetrahidrofurano y 3 veces con 2 cm³ de pentano, y luego se seca a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,058 g de 5-{4-[3-[2-fluoro-5-trifluorometil-fenil]-ureido]fenil}-3H-imidazol-4-carboxamida, en forma de un sólido beige que funde a 325°C; R.M.N. ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm) 6,98 (m extendido, 1H); 7,30 (m extendido, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,49 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,62 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 9,00 (s ancho, 1H); 9,37 (s ancho, 1H); 12,65 (m extendido, 1H); EI: m/z = 407: M⁺; m/z = 205 [C₈H₃NOF₄]⁺ pico de base; m/z = 179 [C₇H₅NF₄]⁺.

El 5-(4-amino-fenil)-3H-imidazol-4-carboxamida se puede preparar de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,009 g (0,081 mmol) de paladio sobre carbón al 10% en 20 cm³ de metanol, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, 0,04 g (0,172 mmol) de 5-(4-nitro-fenil)-3H-imidazol-4-carboxamida. Después de 3 horas de hidrogenación en autoclave a 3 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla reactiva se filtra. El catalizador se enjuaga 2 veces con 2 cm³ de metanol y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,034 g de 5-(4-amino-fenil)-3H-imidazol-4-carboxamida, en forma de un sólido marrón; EI: m/z = 202: M⁺; CI: m/z = 203: [M+H]⁺; ES⁺: m/z = 203: [M+H]⁺; ES⁻: m/z = 201: [M-H]⁻.

El 5-(4-nitro-fenil)-3H-imidazol-4-carboxamida se puede preparar de la manera siguiente:

Una solución de 0,05 g (0,192 mmol) de 5-(4-nitro-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo en 4 cm³ de una solución de amoníaco 7 N en el metanol y 8 cm³ de una solución acuosa de amoníaco al 28% se calienta en el autoclave a una temperatura cercana a 80°C, a 12 bares, durante 20 horas. Después de parar el calentamiento y de volver a temperatura y presión ambientes, la mezcla reactiva se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,068 g de un sólido que se purifica por cromatografía flash [eluyente: acetato de etilo / metanol (95 / 5 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,012 g de 5-(4-nitro-fenil)-3H-imidazol-4-carboxamida, en forma de un sólido blanco; EI:

103
108

$m/z = 232$: M^+ ; $m/z = 231$ $[M-H]^-$ pico de base; Cl: $m/z = 233$: $[M+H]^+$; $m/z = 250$ $[M+NH_4]^+$ pico de base.

El 5-(4-nitro-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo se puede preparar de la manera siguiente:

- 5 A una solución de 4,572 g (59,32 mmol) de acetato de amonio en 60 cm³ de ácido acético, se le añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 1,493 g (5,93 mmol) de 3-(4-nitro-fenil)-2,3-dioxo-propionato de etilo y 32,06 g (356 mmol) de formaldehído. Después de 4
- 10 filtra sobre vidrio sinterizado N°3. El sólido obtenido se lava con 50 cm³ de metanol y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se retoma con 30 cm³ de diclorometano. La solución resultante se lava sucesivamente con 30 cm³ de una solución acuosa saturada en carbonato de sodio, 30 cm³ de agua y 30 cm³ de una solución
- 15 acuosa saturada en cloruro de sodio, y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un sólido amarillo que se purifica por cromatografía flash [eluyente: acetato de etilo / ciclohexano (4 / 1 en volúmenes)]. Tras concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,197 g de 5-
- 20 (4-nitro-fenil)-3H-imidazol-4-carboxilato de etilo, en forma de un sólido amarillo; EI: $m/z = 261$: M^+ pico de base; $m/z = 215$ $[M-HOEt]^+$.

- El 3-(4-nitro-fenil)-2,3-dioxo-propionato de etilo se puede preparar como se describe en la literatura por Dayer, Francis; Huu Le Dao; Gold, Hellmut; Rode-Gowal, Heike y Dahn, Hans; Helvetica Chimica Acta (1974), 57(7),
- 25 2201-9.

Determinación de la actividad de los compuestos – Protocolos experimentales

1. FAK

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

El ADNc completo de la FAK humana, cuyo extremo N-terminal se marcó con histidina, se clonó en un vector de expresión baculovirus pFastBac HTc. La

104
104

proteína se expresó y se purificó hasta aproximadamente un 70% de homogeneidad.

La actividad quinasa se determinó incubando la enzima (6,6 µg/mL) con diferentes concentraciones de 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 detuvo por adición de tampón Hepes pH = 7,0 que contiene 0,4 mM de KF, 133 mM de EDTA y 0,1% de BSA, y la marcación se efectuó, durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente, por adición en ese tampón de un anticuerpo anti-Histidina marcado con XL665 y de un anticuerpo monoclonal fosfoespecífico de la tirosina conjugado con criptato de europio (Eu-K). Las características de los dos fluoróforos están disponibles en G. Mathis y col., Anticancer Research, 1997, 17, páginas 3011-3014. La transferencia de energía entre el criptato de europio excitado hacia el aceptor XL665 es proporcional al grado de autofosforilación de la FAK. La señal de larga duración específica de XL-665 se midió en un contador de colonias Packard Discovery. Todos los ensayos se efectuaron por duplicado y se calculó la media de los dos ensayos. La inhibición de la actividad de autofosforilación de la FAK con compuestos de la invención se expresa en porcentaje de inhibición con respecto a un control cuya actividad se mide en ausencia de compuesto de ensayo. Para el cálculo del % de inhibición, se consideró la relación [señal a 665 nm/señal a 620 nm].

2. KDR

El efecto inhibitor 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).

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.

30

La actividad quinasa de KDR se midió en 20 mM de MOPS, 10 mM de MgCl₂, 10 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT, 2,5 mM de EGTA, 10 mM de β-glicerofosfato, pH = 7,2, en presencia de 10 mM de MgCl₂, 100 µM de Na₃VO₄ y 1 mM de NaF. Se añaden 10 µl del compuesto a 70 µl de tampón

105
105

5 quinasas que contienen 100 ng de enzima KDR a 4°C. La reacción se lanza añadiendo 20 µl de solución que contienen 2 µg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de la PLCγ expresada en forma de proteína de fusión GST), 2 µCi g ³³P[ATP] y 2 µM ATP frío. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 µl) de 200 mM de EDTA. Se retiró el tampón de incubación y los pocillos se lavaron tres veces con 300 µl de PBS. Se midió la radiactividad de cada pocillo utilizando un contador de radiactividad Top Count NXT (Packard).

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

Se midió un control de actividad total en cuatro pocillos diferentes que contenían todos los reactivos (γ³³P-[ATP], KDR y sustrato PLCγ) pero en ausencia de compuesto.

15 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 incluyó en cada placa como control de inhibición.

3. Tie2

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

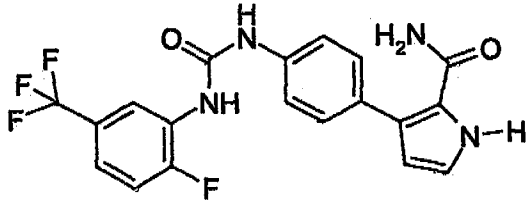
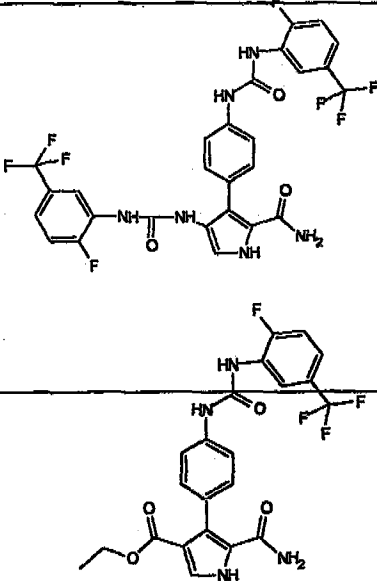
25 El efecto inhibitorio de las moléculas se determinó en un ensayo de fosforilación de PLC por Tie2 en presencia de GST-Tie2 purificado a aproximadamente un 80% de homogeneidad. El sustrato se compone de los fragmentos SH2-SH3 de la PLC expresada en forma de proteína de fusión GST.

30 Se midió la actividad quinasas de Tie2 en un tampón MOPS 20mM pH 7,2, que contiene 10 mM de MgCl₂, 10 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT y 10 mM de glicerofosfato. En una placa de 96 pocillos FlashPlate mantenida sobre hielo, se deposita una mezcla reactiva compuesta por 70 µl de tampón quinasas que

106
106

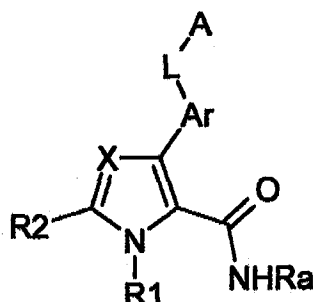
- contiene 100 ng de enzima GST-Tie2 por pocillo. A continuación, se añaden 10 µl de la molécula de ensayo diluida en el DMSO a una concentración del 10% como máximo. Para una concentración dada, cada medida se efectúa por cuadruplicado. La reacción se inicia añadiendo 20 µl de solución que
- 5 contiene 2 µg de GST-PLC, 2 µM de ATP frío y 1 µCi de ³³P[ATP]. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA a 200 mM. Después de retirar el tampón de incubación, los pocillos se lavan tres veces con 300 µl de PBS. La radiactividad se mide sobre un MicroBeta1450 Wallac.
- 10 La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición con respecto a 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	2381	115	13
	4	-	352	111

108
108**REIVINDICACIONES**

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



Fórmula (I)

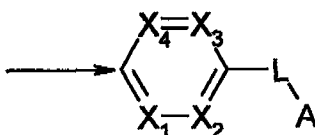
en la que:

- 1) A y Ar se seleccionan independientemente 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 de 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 independientemente del grupo constituido por H, R OR"₄, alquilo de 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 eslabones que contienen de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N;
- 5) X se elige entre CR₃ y N;

109
109

- 6) R₂ y R₃ se seleccionan independientemente 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 independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileo 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 simultáneamente presentes en R₂ o en R₃, se pueden unir entre sí para formar un ciclo que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N.

2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque Ar-L-A es:



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

3. Producto según la reivindicación 2, caracterizado porque R'₅ se selecciona del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH₂, OMe, OCF₃ y CONH₂.
4. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R₂ es un átomo de hidrógeno.
5. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque X es CR₃.
6. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque al menos uno de los R₂ o R₃ es un halógeno.
7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R₃ se selecciona del grupo constituido por H, halógeno,

NH₂, 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), C(O)O(R'²) y C(O)N(R'²)(R'³); en el que cada R'² y R'³ se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquilenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquilenilo 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 simultáneamente presentes en R² o en R³, se pueden unir entre sí para formar un ciclo que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N.

10 8. Producto según la reivindicación 7, caracterizado porque R³ se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, NH₂, NH-COO-alquilo, -NH-CO-NH-arilo donde el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios halógeno o alquilo halogenado, -NH-CO-alquilo, -NH-CO-alquilo-N(alquilo)(alquilo'), -COOH, -COO-alquilo, -COO-alquilo-N(alquilo)(alquilo'), -CO-NH-alquilo-arilo donde el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios alcoxi, -CONH₂ y -CO-heterociclilo donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o varios alquilos.

9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R¹ es H.

20 10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R_a es H.

11. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque L-A se elige entre NH-CO-NH-A y NH-SO₂-A.

25 12. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 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; opcionalmente sustituido.

30 13. Producto según la reivindicación 12, caracterizado porque A se elige entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; opcionalmente sustituido.

14. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, caracterizado porque A está sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alquilenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-

HT
W

alquilo sustituido, S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre alquilo de C1-C3, halógeno y O- alquilo de C1-C3.

- 5 15. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, 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 de C1-C3-OH, alquilo de C1-C3-N(R8)(R9), alquilo de C1-C3-(R10), alquilo de C1-C3-COOH y N(R8)(R9); en el que R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo de C1-C3, 10 alquilo de C1-C3 halogenado, alquilo de C1-C3-OH, alquilo de C1-C3-NH₂, alquilo de C1-C3-COOM y alquilo de C1-C3-SO₃M; en el que, cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, se pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones 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 15 en el que R10 es H o un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido, que comprende de 2 a 7 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

- 20 16. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado porque A es fenilo, pirazolilo o isoxazolilo sustituido con halógeno, alquilo de C1-C4, alquilo de C1-C3 halogenado, O-alquilo de C1-C4, S-alquilo de C1-C4, O-alquilo de C1-C4 halogenado y S-alquilo de C1-C4 halogenado, y cuando A está disustituido, ambos sustituyentes se pueden unir entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S.

- 25 17. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, caracterizado porque A está sustituido con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, independientemente seleccionados del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), alquilo de C1-C3-OH, alquilo de C1-C3-N(R8)(R9), alquilo de 30 C1-C3-(R10), alquilo de C1-C3-COOH, N(R8)(R9), alquilo de C1-C6, alquileno de C2-C6, alquinilo de C2-C6, arilo, heteroarilo, O-alquilo de C1-C6, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo de C1-C6, S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo de C1-C3, halógeno y O-alquilo de C1-C3; en el que 35 R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo de C1-C3, alquilo de

42
112

C1-C3-OH, alquilo de C1-C3-NH₂, alquilo de C1-C3-COOM y alquilo de C1-C3-SO₃M; en el que, cuando R₈ y R₉ son simultáneamente diferentes de H, se pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N 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 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

18. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre:

- 10 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
4-terc-Butiloxicarbonilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-
fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
Clorhidrato del 4-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-
1H-pirrol-2-carboxamida,
- 15 4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-
fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
4-Acetilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-
carboxamida,
4-(2-Dimetilamino-acetilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-
20 fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
4-Benzoilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-
2-carboxamida,
4-Nicotinoilamino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-
pirrol-2-carboxamida,
- 25 5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-
carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de
etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de
30 etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato
de etilo,
5-Carbamoil-4-[4-(3-o-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de
35 etilo,

243
113

- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5 5-Carbamoil-4-{4-(3-m-tolil-ureido)-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 10 5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-(3-p-tolil-ureido)-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 15 5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 20 5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 25 5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 30 5-Carbamoil-4-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 35 5-Carbamoil-4-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,

244
114

- 5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5 5-Carbamoil-4-{4-[3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
Ácido 5-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxílico,
10 4-(2,4-Dimetoxi-benzilamino)carbonil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2,4-di-carboxamida,
15 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida,
5-Carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-dimetilamino-etilo,
20 4-Cloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
5-Cloro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,
25 5-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-3H-imidazol-4-carboxamida,

19. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por presentar la forma:

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

y porque está opcionalmente salificado.

45
115

20. Medicamento, caracterizado por comprender un producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del producto de fórmula (I).
- 5 21. Composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
22. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, como agente inhibidor de una reacción catalizada por una quinasa.
- 10 23. Utilización de un producto según la reivindicación 22, caracterizado porque la quinasa se elige entre FAK, KDR y Tie2.
24. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.
- 15 25. Utilización según la reivindicación 24, caracterizado porque el estado patológico es cáncer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/000220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/34 C07D233/90 A61K31/4164 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

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/138269 A1 (SUN CONNIE LI ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15) claim 1	1-25
Y	WO 03/072541 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; ADAMS, JERRY, LEROY; KASPAREC, JIRI; S) 4 September 2003 (2003-09-04) claims 1,9,10	1-25
P,Y	WO 2005/049603 A (MERCK PATENT GMBH; FINSINGER, DIRK; BUCHSTALLER, HANS-PETER; BURGDORF,) 2 June 2005 (2005-06-02) claim 1	1-25

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 2006

Date of mailing of the international search report

16/06/2006

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

Schuemaker, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2006/000220

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 22 and 23 relate to a method for the treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the product or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

48
118

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

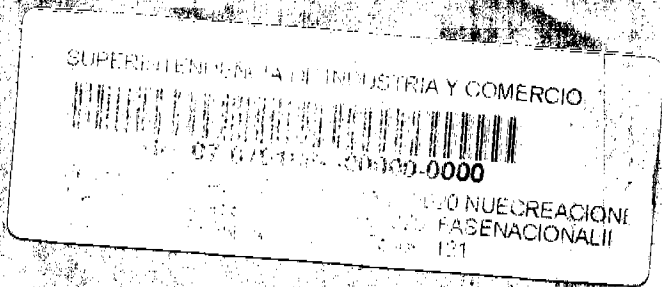
International application No

PCT/FR2006/000220

119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004138269 A1	15-07-2004	NONE	
WO 03072541 A	04-09-2003	AU 2002366440 A1 EP 1436265 A2	09-09-2003 14-07-2004
WO 2005049603 A	02-06-2005	DE 10354060 A1	02-06-2005

121
120



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174007-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 57.365
FECHA : JULIO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	800-00110-4	63767710	16/07/2007	53.783.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	452.000.00
		TOTAL :	452.000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 12457-341-024-1



No. 07-079188- -00000-0000

Fecha: 2007-08-02 16:02:35 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11: PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable _____

Fecha _____

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

122

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	7 79188
	Solicitud internacional	PCT/FR2006/000220
	Fecha inicio fase nacional	03/09/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	12519

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 OCT. 2007
adpall