



QF

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

NOV  
17

PCT

## PATENTE DE INVENCION

08-75693

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS NUEVOS AZUFRADOS DE UREA CICLICA, SU PREPARACION Y SU

UTILIZACION FARMACEUTICA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO

ANTONY, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438. 019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

202099

Casa

23-01-2009



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075693- -00000-0000

Fecha: 2008-07-22 16:14:56 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.  
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.  
☐ 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@camyp.com.  
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual \_\_\_\_\_  
Número 438.019 / T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)  
(72)

1. **Frank HALLEY**  
c/o Sanofi Aventis,  
20 Avenue Raymond Aron,  
92160 Antony,  
Francia
3. **Victor CERTAL**  
c/o Sanofi Aventis,  
20 Avenue Raymond Aron,  
92160 Antony,  
Francia
5. **Kurt RITTER**  
c/o Sanofi Aventis Deutschland Gmbh,  
Industriepark Hoechst,  
65926 Francfort,  
Alemania
7. **Anne DAGALLIER**  
c/o Sanofi Aventis,  
20 Avenue Raymond Aron,  
92160 Antony,  
Francia

2. **Youssef EL-AHMAD**  
c/o Sanofi Aventis,  
20 Avenue Raymond Aron,  
92160 Antony,  
Francia
4. **Hartmut STROBEL**  
c/o Sanofi Aventis Deutschland Gmbh,  
Industriepark Hoechst,  
65926 Francfort,  
Alemania
6. **Sven RUF**  
c/o Sanofi Aventis Deutschland Gmbh,  
Industriepark Hoechst,  
65926 Francfort,  
Alemania
8. **Corinne VENOT**  
c/o Sanofi Aventis,  
20 Avenue Raymond Aron,  
92160 Antony,  
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/000080  
Publicación Internacional No. WO 2008/000922 A1

Fecha: 17 de enero de 2007  
Fecha: 3 de enero de 2008

6

Título (54)

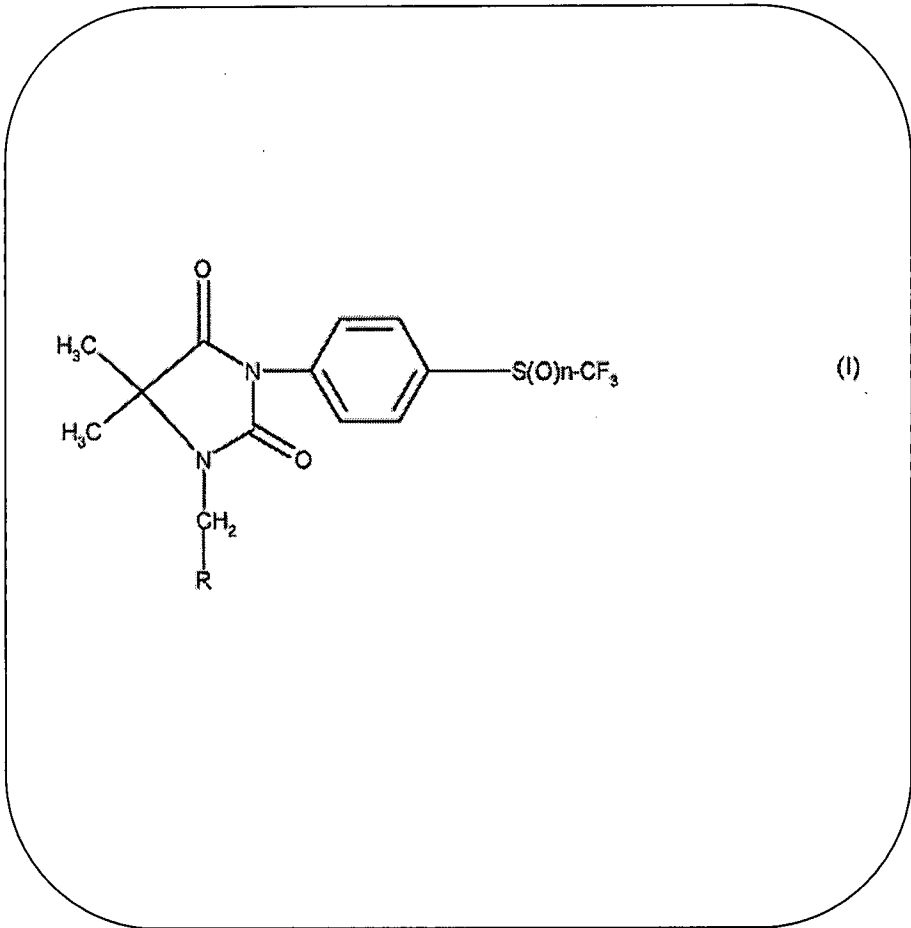
DERIVADOS NUEVOS AZUFRADOS DE UREA CICLICA, SU PREPARACION Y SU  
UTILIZACION FARMACEUTICA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |                            |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------|
| <div>7</div> <b>Clasificación Internacional (51)</b> <u>C07D 401/006</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |                            |                          |
| <div>8</div> <b>Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | (33) País de Origen | (32) Fecha                 | (31) Número de Solicitud |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <u>FR</u>           | <u>23 de junio de 2006</u> | <u>06/00566</u>          |
| <div>9</div> <b>Comprobante de pago No.:</b> <u>08-52,339</u> <b>Fecha:</b> <u>1 de julio de 2008</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |                            |                          |
| <div>10</div> <div>Anexos:</div> <div><div><input checked="" type="checkbox"/></div>Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.</div> <div><div><input type="checkbox"/></div>Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.</div> <div><div><input checked="" type="checkbox"/></div>Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.</div> <div><div><input checked="" type="checkbox"/></div>Poderes, si fuere el caso.</div> <div><div><input type="checkbox"/></div>Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.</div> <div><div><input type="checkbox"/></div>Declaraciones.</div> <div><div><input checked="" type="checkbox"/></div>Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)</div> <div><div><input checked="" type="checkbox"/></div>Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)</div> <div><div><input type="checkbox"/></div>Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.</div> <div><div><input type="checkbox"/></div>Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.</div> <div><div><input type="checkbox"/></div>De ser el caso, copia del contrato de acceso.</div> <div><div><input type="checkbox"/></div>De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.</div> <div><div><input type="checkbox"/></div>De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.</div> <div><div><input checked="" type="checkbox"/></div>Arte final 12x12</div> <div><div><input type="checkbox"/></div>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.</div> <div><div><input checked="" type="checkbox"/></div>Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS</div> |                     |                            |                          |

3

11

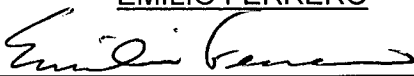
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :   
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/000922 A1

Descripción:

Páginas 129 en el idioma original

Páginas 115 en español

Reivindicaciones: Número (s) 27

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

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

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

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Constata que la présente certification de signature

a été effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation



AVENTIS PHARMA S.A.

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

REPRESENTATION ET POUVOIR

4576

por el presente nombramos a **Richard REQUENA** 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 representen ante cualesquiera entidades o personas, sean 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 oficiales.

Je soussigné M<sup>r</sup> Hervé POMMERY

Notaire à Paris

Certifie matériellement

La signature de

Mme Magali LE PENNEC

Apposé sur le présent document

Signé le/ Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à Bogota, 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 (ons) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans juridiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; 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 de pouvoir, toutes (toutes) les fois que mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce mandat, transiger, concilier, admettre les faits du processus, desister, renoncer, ratifier les actes des agents officiels ou personnes sans mandat.

26 JUN 2008

Aventis Pharma S.A.

Fondateur de Pouvoir  
PABLO MENDOZA BARAJAS  
NOTARIO (E)

Signature

Magali LE PENNEC

CAVELIER ABOGADOS

WPPODERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.6)



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,

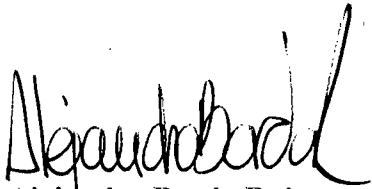
**CERTIFICA:**

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.

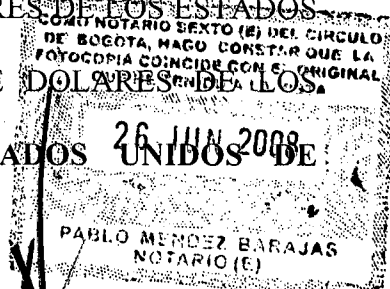
El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

  
**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).**



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

264/00

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

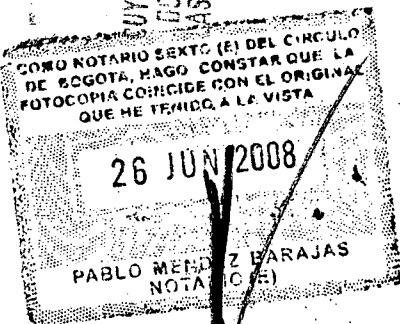
2000 DEC 22 A 10-21

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

608553

QUIA FIRMATA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS



7

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

---

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

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

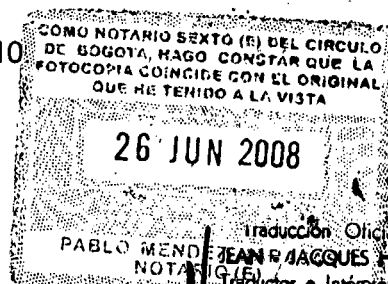
Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

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

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

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

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



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

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en París, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el 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 París. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

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

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

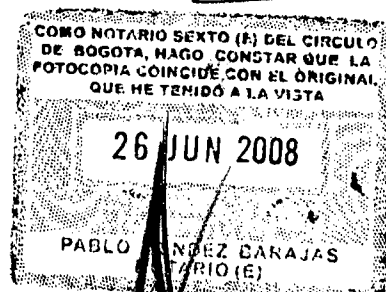
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

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

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



COMO NOTARIO 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 ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DIC 18 A 18:05

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

26 JUN 2008

PABLO MENDEZ ARAJAS  
NOTARIO (E)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

Jean Jacques H. Torpin  
495153

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO QUE SE PRESENTA LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER  
ABOGADOS

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

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

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

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

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

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

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

Señor Jefe,

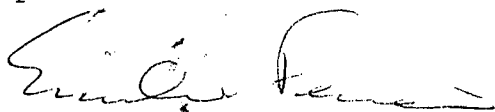


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

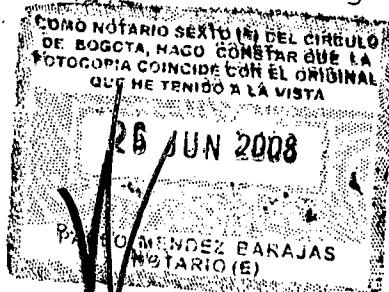
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



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

Santafé de Bogotá D. C.  
Año 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 # 438.019.450-9.

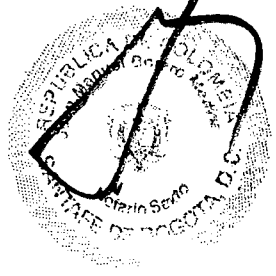
y la(s) Libreta(s) Militar(es): TP # 832.  
TP # 31.929

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

German Cavelier

Emilio Ferreiro

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
26 JUN 2008  
PABLO MENDEZ BARRAJAS  
NOTARIO



(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  
3 janvier 2008 (03.01.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2008/000922 A1**

- (51) Classification internationale des brevets :  
C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2007/000080

(22) Date de dépôt international :  
17 janvier 2007 (17.01.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
06/00566 23 juin 2006 (23.06.2006) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : HALLEY,  
Frank [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département

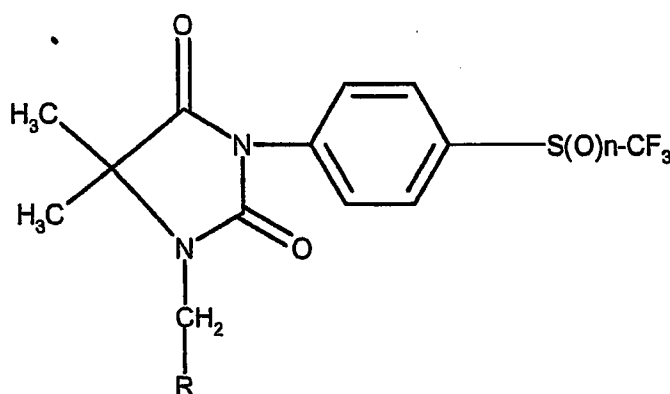
Brevets - Tri E2/144, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160  
Antony (FR). EL-AHMAD, Youssef [FR/FR]; c/o  
SANOFI AVENTIS, Département Brevets - Tri E2/144, 20  
Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). CERTAL,  
Victor [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département  
Brevets - Tri E2/144, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160  
Antony (FR). STROBEL, Hartmut [DE/DE]; c/o  
SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, Indus-  
triemarkt Hoechst, 65926 Frankfurt (DE). RITTER, Kurt  
[DE/DE]; c/o SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND  
GmbH, Industriemarkt Hoechst, 65926 Frankfurt (DE).  
RUF, Sven [DE/DE]; c/o SANOFI AVENTIS DEUTSCH-  
LAND GmbH, Industriemarkt Hoechst, 65926 Frankfurt  
(DE). DAGALLIER, Anne [FR/FR]; c/o SANOFI  
AVENTIS, Département Brevets - Tri E2/144, 20 Avenue  
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). VENOT, Corinne  
[FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département Brevets -  
Tri E2/144, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony  
(FR).

(74) Mandataire : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra;  
SANOFI AVENTIS, Département Brevets, 20 Avenue  
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SULPHUR-CONTAINING CYCLIC UREA DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTI-  
CAL USE THEREOF AS KINASE INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES SOUFRES D'UREE CYCLIQUE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEU-  
TIQUE COMME INHIBITEURS DE KINASES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the novel products of formula (I): in which n is 0 or 2; R is pyridyl or pyrimidinyl substituted with an NR1R2 radical, in which one of R1 and R2 is hydrogen or alkyl and the other of R1 and R2 is hydrogen or optionally substituted alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, pyrimidinyl, pyridyl, and CO-R3 with R3 chosen in particular from amino, alkoxy, heterocycloalkyl, aryl, aryloxy and heteroaryl radicals; all these radicals being optionally substituted; and the salts thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) : dans laquelle n représente 0 ou 2; R représente pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2, avec l'un de R1 et R2 représente hydrogène ou alkyle, et l'autre de R1 et R2 représente hydrogène ou alkyle éventuellement substitué, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle, pyrimidinyle, pyridyle, et CO-R3 avec R3 choisi notamment parmi les radicaux aminés, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle, aryloxy et hétéroaryle; tous ces radicaux étant éventuellement substitués; et leurs sels.

WO 2008/000922 A1



(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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), eurasién (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

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

NOUVEAUX DERIVES SOUFRES D'UREE CYCLIQUE, LEUR  
PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE COMME  
INHIBITEURS DE KINASES

La présente invention concerne de nouveaux dérivés  
5 soufrés d'urée cyclique, leur procédé de préparation,  
leur application comme médicaments, les compositions  
pharmaceutiques les renfermant et l'utilisation  
pharmaceutique de tels dérivés pour la prévention et le  
traitement d'affections capables d'être modulées par  
10 l'inhibition de l'activité de protéines kinases.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés  
d'urée cyclique possédant des effets inhibiteurs pour des  
protéines kinases.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi  
15 notamment être utilisés pour la prévention ou le  
traitement d'affections capables d'être modulées par  
l'inhibition de l'activité de protéines kinases.

L'inhibition et la régulation de protéines kinases  
constituent notamment un nouveau puissant mécanisme  
20 d'action pour le traitement d'un grand nombre de tumeurs  
solides ou liquides.

De telles affections que peuvent traiter les  
produits de la présente demande sont donc tout  
particulièrement les tumeurs solides ou liquides.

25 De telles protéines kinases appartiennent notamment  
au groupe suivant: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3,  
FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PLK, PDGFR, tie2, VEGFR,  
AKT, Raf.

On indique tout particulièrement la protéine kinase  
30 IGF1-R (Insulin Growth Factor-1 Receptor).

La présente invention concerne ainsi  
particulièrement de nouveaux inhibiteurs du récepteur  
IGF-1R qui peuvent être utilisés pour des traitements en  
oncologie.

35 Le cancer reste une maladie pour laquelle les

13

traitements existants sont clairement insuffisants. Certaines protéines kinases dont notamment IGF-1R (Insulin Growth Factor 1 Receptor) jouent un rôle important dans de nombreux cancers. L'inhibition de  
5 telles protéines kinases est potentiellement importante dans la chimiothérapie de cancers notamment pour supprimer la croissance ou la survie de tumeurs. La présente invention concerne donc l'identification de nouveaux produits qui inhibent de telles protéines  
10 kinases.

Les protéines kinases participent aux événements de signalisation qui contrôlent l'activation, la croissance et la différenciation des cellules en réponse, soit à des médiateurs extracellulaires, soit à des changements de  
15 l'environnement. En générale, ces kinases appartiennent à deux groupes: celles qui phosphorylent préférentiellement les résidus sérines et/ou thréonine et celles qui phosphorylent préférentiellement les résidus tyrosines [S.K.Hanks and T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-  
20 596]. Les sérine/thréonine kinases sont par exemple, les isoformes des protéines kinases C [A.C.Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, pages 28495-28498] et un groupe de kinases dépendantes des cyclines, comme cdc2 [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, pages 195-197].  
25 Les tyrosine kinases comprennent les récepteurs aux facteurs de croissance comme le récepteur au facteur de croissance épidermal (EGF) [S.Iwashita and M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, pages 123-132], et des kinases cytosoliques comme p56lck, p59fyn, ZAP-70 et les  
30 kinases csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, pages 555-592].

Des niveaux anormalement élevés d'activité protéine kinase ont été impliqués dans de nombreuses maladies, résultant de fonctions cellulaires anormales. Ceci peut  
35 provenir soit directement soit indirectement, d'un dysfonctionnement dans les mécanismes de contrôle de

14  
l'activité kinase, lié par exemple à une mutation, une sur-expression ou une activation inappropriée de l'enzyme, ou par une sur- ou sous-production de cytokines ou des facteurs de croissance, également impliqués dans la transduction des signaux en amont ou en aval des kinases. Dans tous ces cas, une inhibition sélective de l'action des kinases laisse espérer un effet bénéfique.

Le récepteur de type 1 pour l'insulin-like growth factor (IGF-I-R) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui se lie en premier lieu à l'IGFI mais aussi à l'IGFII et à l'insuline avec une plus faible affinité. La liaison de l'IGF1 à son récepteur entraîne une oligomérisation du récepteur, l'activation de la tyrosine kinase, l'autophosphorylation intermoléculaire et la phosphorylation de substrats cellulaires (principaux substrats : IRS1 et Shc). Le récepteur activé par son ligand induit une activité mitogénique dans les cellules normales. Cependant IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance dite anormale.

Plusieurs rapports cliniques soulignent le rôle important de la voie IGF-I dans le développement des cancers humains :

IGF-I-R est souvent trouvé sur-exprimé dans de nombreux types tumoraux (sein, colon, poumon, sarcome, prostate, myelome multiple) et sa présence est souvent associée à un phénotype plus agressif.

De fortes concentrations d'IGF1 circulant sont fortement corrélées à un risque de cancer de la prostate, poumon et sein.

De plus, il a été largement documenté que IGF-I-R est nécessaire à l'établissement et au maintien du phénotype transformé in vitro comme in vivo [Baserga R, Exp. Cell. Res., 1999, 253, pages 1-6]. L'activité kinase d'IGF-I-R est essentielle à l'activité de transformation de plusieurs oncogènes: EGFR, PDGFR, l'antigène grand T du virus SV40, Ras activé, Raf, et v-Src. L'expression

15 d'IGF-I-R dans des fibroblastes normaux induit un  
phénotype néoplasique, qui peut ensuite entraîner la  
formation de tumeur *in vivo*. L'expression d'IGF-I-R joue  
un rôle important dans la croissance indépendante du  
5 substrat. IGF-I-R a également été montré comme un  
protecteur dans l'apoptose induite par chimiothérapie-,  
radiation-, et l'apoptose induite par des cytokines. De  
plus, l'inhibition d'IGF-I-R endogène par un dominant  
négatif, la formation de triple hélice ou l'expression  
10 d'un antisens provoque une suppression de l'activité  
transformante *in vitro* et la diminution de la croissance  
de tumeurs dans les modèles animaux.

Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de  
l'activité est recherchée, FAK (Focal Adhesion Kinase)  
15 est également une kinase préférée.

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  
20 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  
25 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  
30 397 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  
35 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 5 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 : 1461-10 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 : 15 533-544 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 20 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 cellulaire in vitro. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont 25 démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143 : 1997-2008 1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées 30 avec des oligonucléotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu et al, Cell Growth Differ. 4 : 413-418 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules in vitro. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de 35 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)
- 5 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.
- 10 L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de nombreux types cellulaires in vitro, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de
- 15 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
- 20 biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, et
- 25 al. Lancet. 342 (8878) : 1024-1025 1993; Owens et al. Cancer Research. 55 : 2752-2755 1995; Maung K. et al. Oncogene 18 : 6824-6828 1999; Wang D et al. J. Cell Sci. 113 : 4221-4230 2000].

La protéine kinase AKT (également connue sous le nom

30 de PKB) et la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) sont impliqués dans une voie de signalisation cellulaire qui transmet des signaux venant de facteurs de croissance activant des récepteurs membranaires.

Cette voie de transduction est impliquée dans de

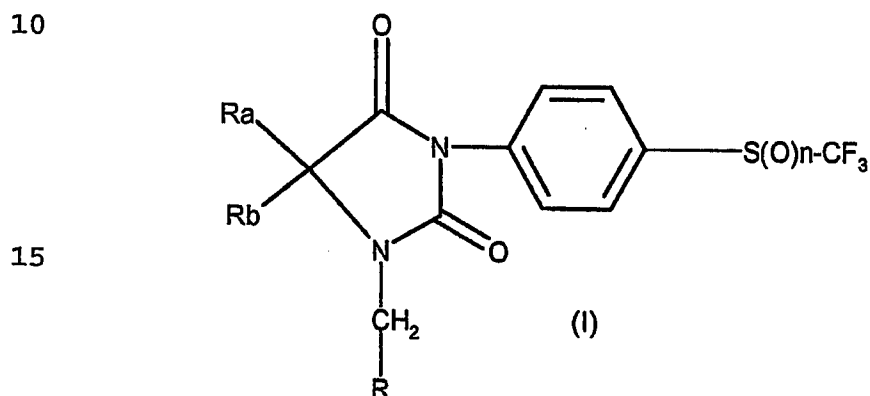
35 multiples fonctions cellulaires: régulation de l'apoptose, contrôle de la transcription et de la

traduction, métabolisme du glucose, angiogénèse et intégrité mitochondriale. Identifié d'abord comme un acteur important dans les voies de signalisation insulino-dépendantes régulant des réponses métaboliques, 5 la sérine/thréonine kinase AKT a ensuite été identifiée comme un médiateur jouant un rôle clé dans la survie induite par des facteurs de croissance. Il a été montré qu'AKT pouvait inhiber la mort par apoptose induite par des stimuli variés, dans un certain nombre de types 10 cellulaires et de cellules tumorales. En accord avec ces constatations, il a été montré qu'AKT pouvait, par phosphorylation de résidus sérine donnés, inactiver BAD, GSK3 $\beta$ , caspase-9, le facteur de transcription Forkhead et activer IKKalpha et e-NOS. Il est intéressant de noter 15 que la protéine BAD est retrouvée hyper-phosphorylée dans 11 lignées cellulaires humaines tumorales sur 41 étudiées. De plus, il a été montré que l'hypoxie modulait l'induction du VEGF dans des cellules transformées par Ha-ras en activant la voie PI3K/AKT et en impliquant la 20 séquence de fixation du facteur de transcription HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) appelé HRE pour « hypox-responsive-element ».

AKT joue un rôle très important dans les pathologies cancéreuses. L'amplification et/ou la surexpression d'AKT 25 a été rapportée dans de nombreuses tumeurs humaines comme le carcinome gastrique (amplification d'AKT1), les carcinomes de l'ovaire, du sein ou du pancréas (amplification et surexpression d'AKT2) et les carcinomes du sein déficients en récepteurs aux oestrogènes ainsi 30 que les carcinomes de la prostate indépendants des androgènes (surexpression d'AKT3). De plus, AKT est activée constitutivement dans toutes les tumeurs PTEN (-/-), la phosphatase PTEN étant délétée ou inactivée par des mutations dans de nombreux types de tumeurs comme les 35 carcinomes de l'ovaire, de la prostate, de l'endomètre, les glioblastomes et les mélanomes. AKT est également

impliqué dans l'activation oncogénique de bcr-abl  
(Références : Khawaja A., Nature 1999, 401, 33-34;  
Cardone et al. Nature 1998, 282, 1318-1321; Kitada S. et  
al., Am J Pathol 1998 Jan; 152(1) : 51-61; Mazure NM et  
5 al. Blood 1997, 90, 3322-3331; Zhong H. et al. Cancer  
Res. 2000, 60, 1541-1545).

La présente invention a pour objet les produits de  
formule générale (I) :



20 dans laquelle:

n représente l'entier 0 ou 2

Ra et Rb représentent CH<sub>3</sub> ou forment ensemble avec  
l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical  
cycloalkyle,

25 R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle  
substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> étant tel que :

l'un de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un  
radical alkyle, et l'autre de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est choisi parmi

30 l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement  
substitués par un radical choisi parmi les radicaux  
hydroxyle, alcoxy, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle,  
pipéridyle, morpholinyle, et pipérazinyle lui-même  
éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote

35 par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle,  
hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle éventuellement

substitués; et le radical CO-R3 avec R3 choisi parmi NR4R5 et les radicaux alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle, aryloxy et hétéroaryle, éventuellement substitués;

R4 et R5, identiques ou différents de R1 et R2, sont tels

5 que :

soit l'un de R4 et R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R4 et R5 est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement substitués par un radical choisi parmi les

10 radicaux hydroxyle, alcoxy, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, et pipérazinyle lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle éventuellement  
15 substitués;

soit R4 et R5 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, une amine cyclique renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N et O, éventuellement substituée,

20 tous les radicaux ci-dessus aryle, phényle, aryloxy, et hétéroaryle ainsi que l'amine cyclique NR4R5, étant éventuellement substitués par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, phényle, NH2, NHalk,

25 N(Alk)2, CO-NHalk et CO-N(Alk)2;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases

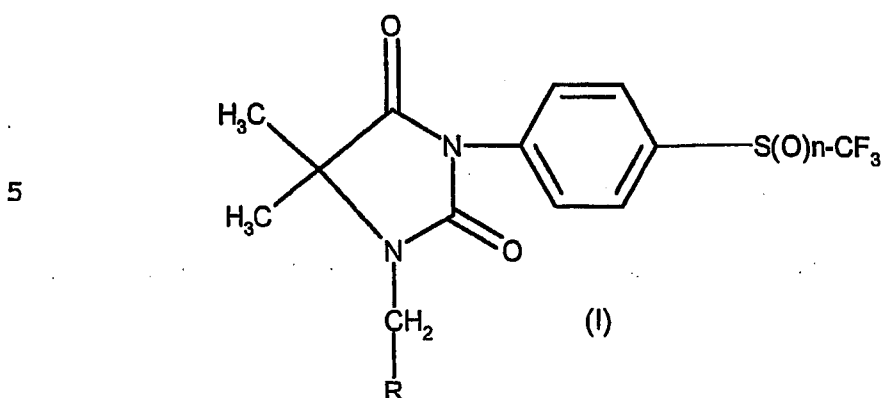
30 minérales et organiques desdits produits de formule (I).

On peut noter que lorsque Ra et Rb forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cycloalkyle, ce radical est notamment cyclopropyle.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de

35 formule (I) tels que définis ci-dessus:

10



dans laquelle:

n représente l'entier 0 ou 2,

Ra et Rb représentent CH<sub>3</sub>,

R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle  
15 substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,  
NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> étant tel que :

l'un de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un  
radical alkyle, et l'autre de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est choisi parmi  
l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement  
20 substitués par un radical choisi parmi les radicaux  
hydroxyle, alcoxy, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle,  
pipéridyle, morpholinyle, ou pipérazinyle lui-même  
éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote  
par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle,  
25 hétérocycloalkyle, phényle, pyrimidinyle et pyridyle,  
éventuellement substitués; et le radical CO-R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub>  
choisi parmi NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> et les radicaux alcoxy, pipéridyle,  
phényle, et phénoxy éventuellement substitués;

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, sont tels  
30 que :

soit l'un de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou  
un radical alkyle, et l'autre de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> est choisi  
parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle  
éventuellement substitués par un radical choisi parmi les  
35 radicaux hydroxyle, alcoxy, aziridyle, azétidinyle,  
pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, ou pipérazinyle

22

lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle, pyrimidinyle et pyridyle, éventuellement substitués; soit R4 et R5 forment, avec  
5 l'atome d'azote auquel ils sont attachés, une amine cyclique renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N et O, éventuellement substituée, tous les radicaux phényle, pyrimidinyle et pyridyle ci-dessus, étant éventuellement substitués par un à trois  
10 radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, phényle, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(Alk)<sub>2</sub>, CO-NHalk et CO-N(Alk)<sub>2</sub>; lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et  
15 diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, les termes indiqués ont les significations qui  
20 suivent :

- le terme 'Hal', "Halo" ou halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence fluor et chlore
- le terme radical alkyle ou alk désigne un radical  
25 linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle  
30 et également heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle, ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

On cite plus particulièrement les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les  
35 radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle

linéaires ou ramifiés.

- le terme radical alcoxy désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 6 atomes de carbone choisis par exemple parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy et heptoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

- le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle,

- Le terme radical acyle ou -CO-r désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical r représente un radical alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, ces radicaux ayant les valeurs indiquées ci-dessus et étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus: on cite par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, ou encore valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle. On note que le radical CO-R3 peut notamment prendre les valeurs définies ci-dessus pour -CO-r.

- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphtyle,

On cite plus particulièrement le radical phényle.

Le radical aryloxy désigne un radical O-aryle dans lequel le radical aryle a la signification indiquée ci-dessus.

Le terme radical hétérocycloalkyle désigne un radical carbocyclique saturé constitué au plus de 7 chaînons interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre: comme radicaux

24

hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, 5 pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényne, chromanyle, dihydrobenzofuranyne, indolinyle, pipéridinyle, perhydropyranyne, pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle ou thioazolidinyle, tous ces 10 radicaux étant éventuellement substitués.

Parmi les radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer plus particulièrement les radicaux pipérazinyle éventuellement substitué, pipéridinyle éventuellement substitué, pyrrolidinyle éventuellement substitué, 15 imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle ou thioazolidinyle.

Le terme radical hétéroaryle désigne un radical carbocyclique partiellement ou totalement insaturé constitué au plus de 7 chaînons interrompus par un ou 20 plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre : parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle tel que 2-furyle, thiényne tel que 2-thiényne et 3-thiényne, pyrrolyle, diazolyne, thiazolyne, 25 thiadiazolyne, thiatriazolyne, isothiazolyne, oxazolyne, oxadiazolyne, 3- ou 4-isoxazolyne, imidazolyne, pyrazolyne, isoxazolyne. Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, 30 pyrimidyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle et tétrazolyne.

- Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple benzothiényne tel 35 que 3-benzothiényne, benzofuryne, benzofurannyle, benzopyrrolyne, benzimidazolyne, benzoxazolyne,

thionaphtyle, indolyle, purinyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle et naphtyridinyle.

Parmi les radicaux hétéroaryles condensés, on peut citer plus particulièrement les radicaux benzothiényne, 5 benzofurannyle, indolyle ou quinoléinyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, furyle, imidazolyle, indolizinyne, isoxazolyle, isoquinolinyle, isothiazolyle, oxadiazolyle, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyrrolyle, quinazolinyle, 1,3,4- 10 thiadiazolyle, thiazolyle, thiényne et groupes triazolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué pour les radicaux hétéroaryles.

Le terme patient désigne les êtres humains mais aussi les autres mammifères.

15 Le terme "Prodrug" désigne un produit qui peut être transformé in vivo par des mécanismes métaboliques (tel que l'hydrolyse) en un produit de formule (I). Par exemple, un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe hydroxyle peut être converti par hydrolyse in 20 vivo en sa molécule mère. Ou encore un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe carboxy peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère.

On peut citer à titre d'exemples des esters de produits de formule (I) contenant un groupe hydroxyle 25 tels que les acétates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maléates, méthylène-bis-b-hydroxynaphthoates, gentisates, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, 30 benzenesulfonates, p-toluènesulfonates, cyclohexylsulfamates et quinate.

Des esters de produits de formule (I) particulièrement utiles contenant un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir de restes acides tels que 35 ceux décrits par Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507: ces esters incluent notamment des

28

(aminométhyl)-benzoates substitués, dialkylamino-méthylbenzoates dans lesquels les deux groupements alkyle peuvent être liés ensemble ou peuvent être interrompus par un atome d'oxygène ou par un atome d'azote éventuellement substitué soit un atome d'azote alkylé ou encore des morpholino-méthylbenzoates, e.g. 3- ou 4-(morpholinométhyl)-benzoates, et (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

10 Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, les composés suivants.

15 - parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la  
20 triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-  
25 méthylglucamine,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux  
30 alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-méthyle,  
35 propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthyl-aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxy-carbonyle par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyl-oxycarbonyle, 5 cyclobutyl-oxycarbonyle, cyclopentyl-oxycarbonyle ou cyclohexyl-oxycarbonyle.

On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle; les radicaux acyloxyalkyle 10 tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxy-méthyle ou acétoxyéthyle; les radicaux alkyloxy-carbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropyl-oxycarbonyloxy méthyle ou éthyle.

15 Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié on entend les radicaux du type -CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> dans lesquels les radicaux R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations indiquées ci-dessus.

20 Par radical alkylamino NHalk, on entend les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, pentylamino ou hexylamino, linéaires ou ramifiés. On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, les radicaux alkyle peuvent être choisis parmi 25 les radicaux alkyle cités ci-dessus.

Par radical dialkylamino N(alk)<sub>2</sub>, on entend les radicaux dans lesquels alk prend les valeurs définies ci-dessus : comme précédemment on préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone choisis dans la 30 liste indiquée ci-dessus. On peut citer par exemple les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino.

Le terme amine cyclique désigne un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 8 chaînons dans lequel un atome de carbone est remplacé par un atome d'azote, le radical 35 cycloalkyle ayant la signification indiquée ci-dessus et pouvant renfermer aussi un ou plusieurs autres

28

hétéroatomes choisi parmi O, S, SO<sub>2</sub>, N ou NR<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> tel que défini ci-dessus : comme exemples de telles amines cycliques, on peut citer par exemple les radicaux aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, indolinyle, pyrindolinyle ou tétrahydroquinoléinyle, éventuellement substitués : on cite plus particulièrement les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et morpholinyle.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine. On préfère le sel de sodium.

Lorsque les produits de formule (I) comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels fournis avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

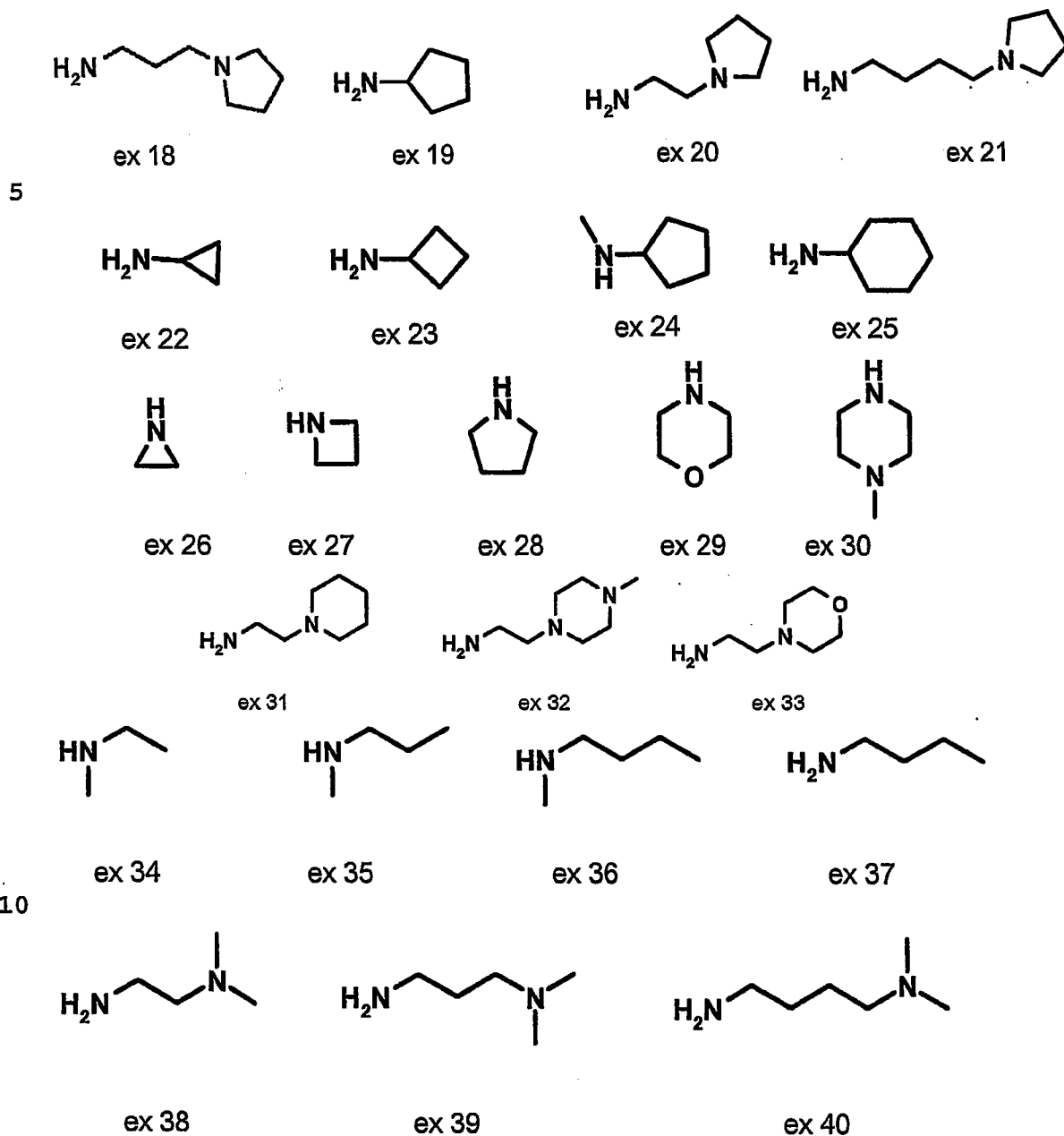
On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être

- définie dans son sens large comme l'isomérisation de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes
- 5 monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisation, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants
- 10 fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisation géométrique ou isomérisation cis-trans. Le terme stéréoisomère est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.
- 15 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle :
- n représente l'entier 0 ou 2
- R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,
- 20 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> étant tel que R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sub>2</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement substitué par un radical hydroxyle, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, ou
- 25 pipérazinyle lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle renfermant 3 à 6 chaînons; le radical phényle éventuellement substitué; le radical pyrimidinyle; le radical pyridyle éventuellement
- 30 substitué par un atome d'halogène; et le radical CO-R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> choisi parmi NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> et les radicaux alcoxy, pipéridyle et phényle éventuellement substitué;
- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, sont tels que :
- 35 soit l'un de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> est choisi

- l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement substitués par un radical hydroxyle, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, ou pipérazinyle lui-même éventuellement substitué sur son
- 5 deuxième atome d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle renfermant 3 à 6 chaînons; le radical phényle éventuellement substitué; le radical pyrimidinyle; le radical pyridyle éventuellement substitué par un atome d'halogène;
- 10 soit R4 et R5 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, ou pipérazinyle lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle,
- 15 tous les radicaux phényle étant éventuellement substitué par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et les radicaux CO-NHalk et CO-N(Alk)<sub>2</sub>;
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
- 20 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- L'invention a notamment pour objet les produits de
- 25 formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle :
- n représente l'entier 0 ou 2
- R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,
- NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> étant tel que R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou
- 30 un radical alkyle renfermant un ou deux atomes de carbone, et R<sub>2</sub> est choisi parmi les radicaux alkyle renfermant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle; le radical phényle éventuellement substitué; le radical pyrimidinyle; le
- 35 radical pyridyle éventuellement substitué par un atome d'halogène; et le radical CO-R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> choisi parmi

pipéridyle, phényle éventuellement substitué, NH(alk) et N(alk)<sub>2</sub>; tous les radicaux phényle étant éventuellement substitués par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les  
 5 radicaux alkyle et les radicaux CO-NHalk et CO-N(Alk)<sub>2</sub>; lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec  
 10 minérales et organiques desdits produits de formule (I). L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle : n représente l'entier 0 ou 2  
 R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle  
 15 substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, dans lequel R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un radical isopropyle substitué par un radical hydroxyle; un radical phényle éventuellement substitué; un radical pyrimidinyle; un radical pyridyle  
 20 éventuellement substitué par un atome de fluor; ou un radical CO-R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> choisi parmi pipéridyle, phényle éventuellement substitué, NHCH<sub>3</sub> et N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; tous les radicaux phényle étant éventuellement substitués par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les  
 25 atomes de chlore et de fluor, le radical méthyle et le radical CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec  
 30 les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I). L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle n, Ra, Rb et R ont les significations indiquées à l'une  
 35 quelconque des revendications précédentes, dans lesquelles les radicaux NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ou NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ou bien NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

et NR4R5 sont choisis parmi les radicaux suivants nommés ex 18 à ex 40:

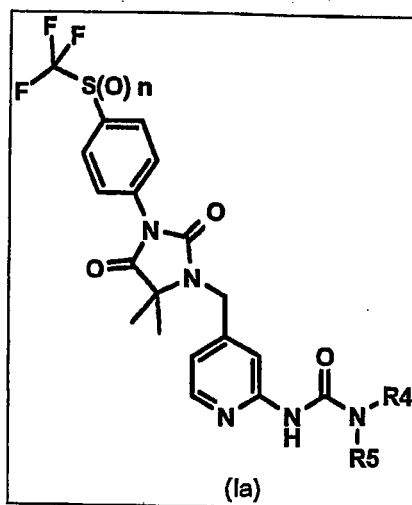


lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits

de formule (I) appartenant à la formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle le radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> est choisi parmi les valeurs ex 18 à ex 40 :

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus appartenant à la formule (Ia) :



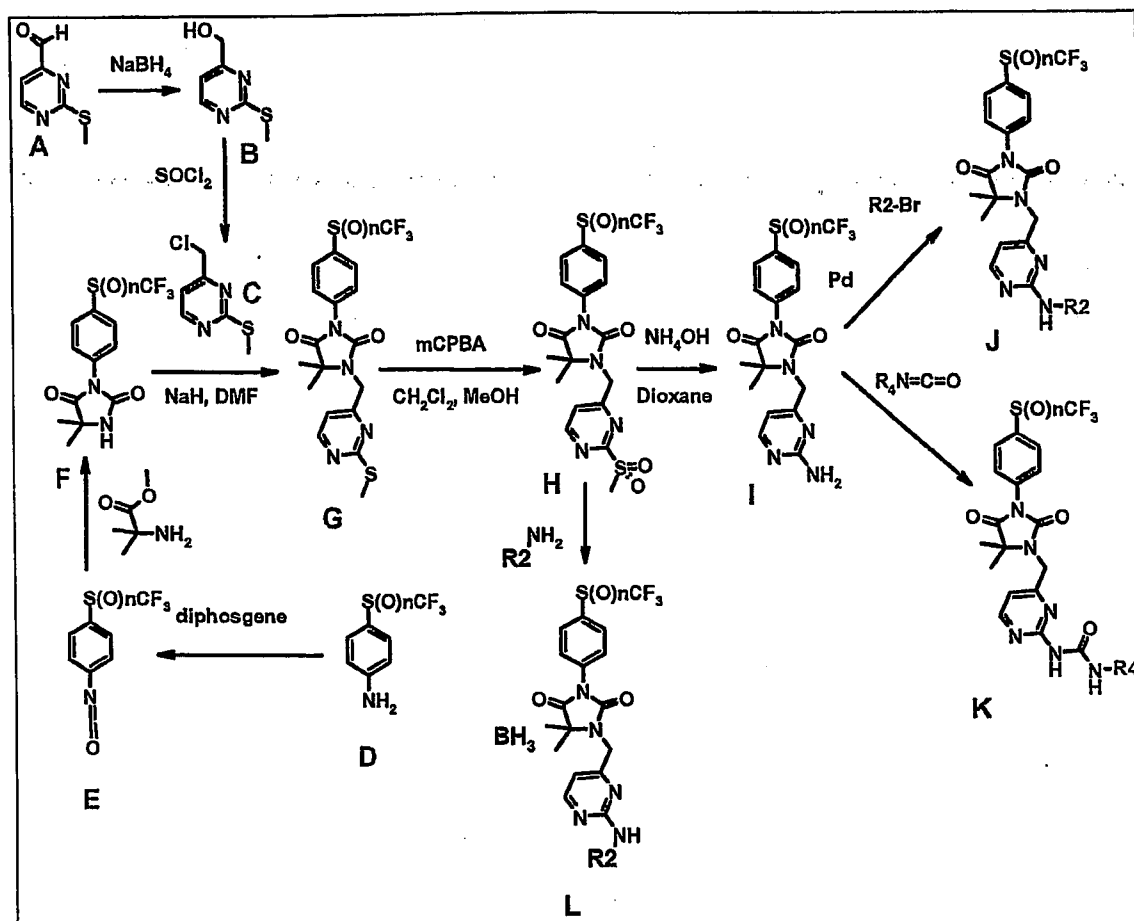
- 10 dans laquelle n et NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ont les définitions indiquées ci-dessus et notamment NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> est choisi parmi les valeurs ex 18 à ex 40 définies ci-dessus, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
- 15 diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia). Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer plus précisément les produits de formule (I) telle que
- 20 définie ci-dessus dont les noms suivent :
- le 1-({2-[(2,5-dichlorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
  - le N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}pipéridine-1-carboxamide
  - le 3,4-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-
- 25

34

- [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}benzamide  
 - le 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-méthylurée  
 5 - le 1-({2-[(2,5-difluorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 - le 3,5-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}benzamide  
 10 - le 2-chloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-6-fluoro-3-méthylbenzamide  
 15 - le 3-({4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}amino)-N,N-diméthylbenzamide  
 - le 1-[(2-{[(1R)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]amino}pyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-  
 20 {4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 - le 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée  
 25 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 - le 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée  
 30 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 35

- le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-  
[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- le 1-({2-[(5-fluoropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- 10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 15 Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation
- 20 de méthodes connues et notamment des méthodes décrites dans la littérature comme par exemple celles décrites par R.C.Larock dans: Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.
- Les produits selon la présente invention peuvent
- 25 notamment être préparés comme indiqué dans le Schéma Général 1, le Schéma Général 2 et le Schéma Général 3 ci-dessous.
- Les préparations des exemples de la présente invention donnent des illustrations des Schémas ci-dessous.
- 30 De tels schémas de synthèse font partie de la présente invention : la présente invention a ainsi également pour objet les procédés de préparation des produits de formule (I) tels que définis dans le Schéma Général 1, constitué du Schéma Général 1A et du Schéma Général 1B, le Schéma
- 35 Général 2 et le Schéma Général 3 ci-dessus.

## Schéma Général 1A:



5

Dans le Schéma Général 1A :

L'alcool **B** peut être obtenu par le traitement de l'aldéhyde **A** par un agent réducteur tel que le borhydre de sodium, dans un solvant tel que le méthanol à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et  $60^\circ\text{C}$  comme par exemple dans les conditions décrites par Wang, E. et coll. (Heterocycles 2002, 57(11), 2021-2033.).

Le produit chloré **C** peut être obtenu à partir de l'alcool **B**, comme dans les conditions décrites par Fucase K. et coll. (Tetrahedron Lett, 1991, 32(32), 4019-4022) par traitement avec du chlorure de thionyle en présence du  $\text{DMF}$  dans un solvant tel que le dichlorométhane à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et

3+

20°C.

L'isocyanate E peut être obtenu à partir des anilines D par traitement avec le diphosgene dans un solvant tel que le dioxane ou le toluène comme par exemple dans les conditions décrites par Francis, J. E et coll. (J. Med. Chem. (1991), 34(1), 281-90)

L'hydantoine F peut être obtenue à partir de l'isocyanate E par réaction avec le methyl 2,2-dimethyl glycinate dans un solvant tel que le toluene ou le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 20°C et le reflux du solvant comme décrit par exemple par Brana M. F. (J. Het. Chem. (2002), 39(2), 417-420).

Le produit G peut être préparé par réaction des produits F et C avec de l'hydrure de sodium dans le tetrahydrofurane ou le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0°C et 60°C tel que décrit par Johnson T. A. et coll. (J. Am. Chem. Soc. (2002), 124, 11689-11698)

Le produit de formule générale H peut être préparé soit par réaction de G avec de l'acide metachloro perbenzoic dans des solvants tels que un mélange dichloromethane methanol (90 :10; v/v) ou le dichloro-1,2-ethane à des températures comprises entre 0°C et 60°C tel que décrit par Jeong, I. H. et coll. (Bull Korean Chem Soc (2002), 23 (12), 1823-1826).

Soit par réaction de F avec P (schéma général 1B) en présence d'hydrure de sodium dans le tetrahydrofurane ou le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0°C et 60°C tel que décrit pour la préparation du composé G.

Les produits de formule générale I et L peuvent être préparés par réaction de H avec de l'ammoniac en solution dans l'eau et/ou le dioxane ou avec une amine (RNH<sub>2</sub>) en solution dans le dioxane en tube scelle au micro-onde ou

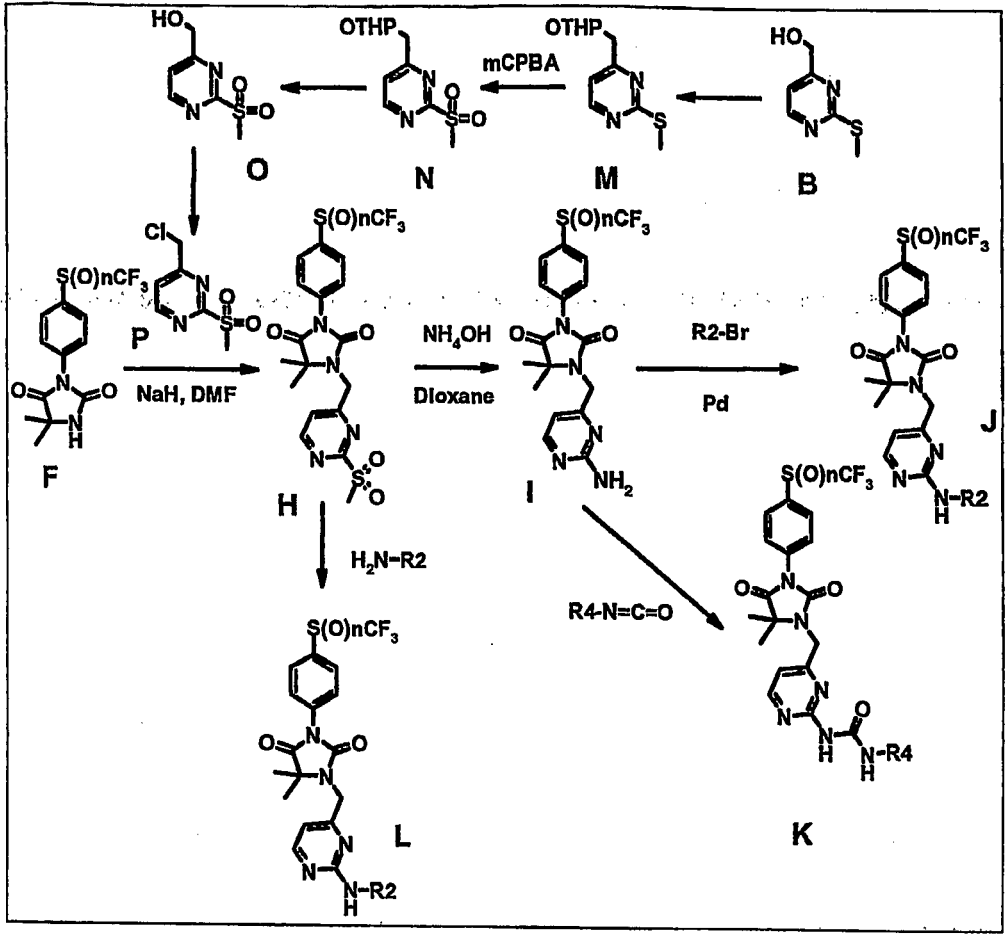
36

en chauffant à des températures comprises entre 40°C et 150°C ou tel que décrit par Font, Det coll. (Synthesis (2002), (13), 1833-1842).

Les produits de formule J peuvent être préparés à partir  
5 de I par réaction avec un bromure d'aryle ou d'hétéroaryle (R2-Br) en présence d'un catalyseur à base de palladium tel que l'acétate de palladium et d'un ligand tel que le Xantphos (9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthene) dans un solvant tel que  
10 le toluene, le dioxane ou le tert-butanol comme par exemple dans les conditions décrites par BUCHWALD, S. L. et coll. (J. Org. Chem. 2001, 66 (8), 2560-2565).

Les produits de formule générale K peuvent être obtenus par réaction de I avec un isocyanate (R4-N=C=O) en  
15 utilisant les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Schéma Général 1B:



Dans le Schéma Général IB :

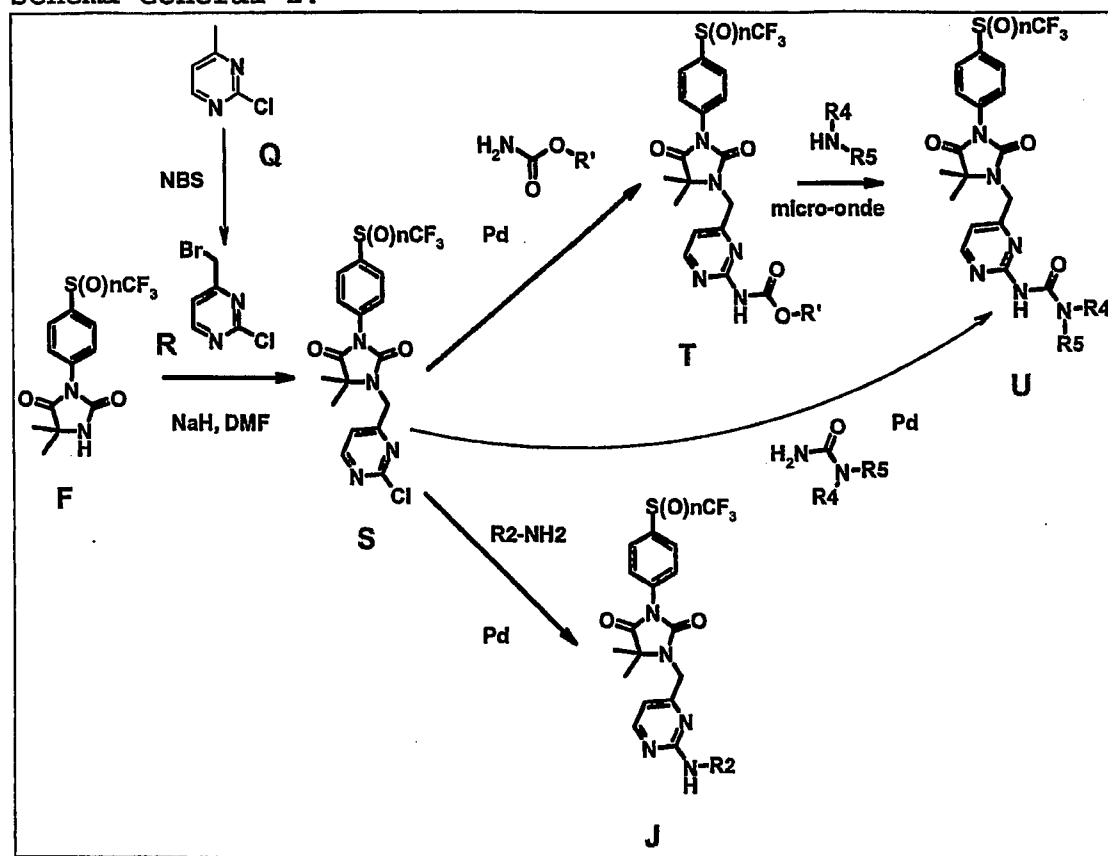
Les intermédiaires H pour lesquels  $n = 2$  peuvent être  
 5 préparés tels que décrits dans le schéma général 1A et  
 les intermédiaires H pour lesquels  $n = 0$  peuvent être  
 préparés tels que décrits dans le schéma général 1B  
 Le produit M peut être obtenu par traitement de l'alcool  
 B avec du 3,4-dihydro-2H-pyran dans le dichlorométhane  
 10 en présence d'acide para-toluene sulfonique à une  
 température de 20°C tel que décrit par Greene T. W. et  
 coll. (protective groups in organic chemistry, John Wiley  
 & sons 1991, second edition).  
 Le produit N peut être préparé par oxydation du sulfur en  
 15 suivant les conditions décrites pour le produit H.  
 Le produit O peut être préparé par déprotection du  
 produit N tel que décrit par Greene T. W. et coll.

(protective groups in organic chemistry, John Wiley & sons 1991, second edition)

Le produit P peut être préparé par halogénéation de l'alcool O tel que décrit dans la préparation du produit

5 C.

Schéma Général 2:



10 Dans le Schéma Général 2:

R' représente alkyle ou aryle tel que défini dans R3

Le produit R peut être préparé par bromation du produit Q en présence de N-bromosuccinimide dans un solvant tel que le tétrachlorure de carbone comme décrit par Brown, D.

15 J. et coll. (Aust J Chem (1974), 2251).

Le produit S peut être préparé à partir des produits R et F tel que décrit dans la préparation du produit G.

Le produit T peut être préparé à partir de S par réaction avec un carbamate (NH<sub>2</sub>COOR') en présence d'un catalyseur

à base de palladium tel que décrit dans la préparation de J.

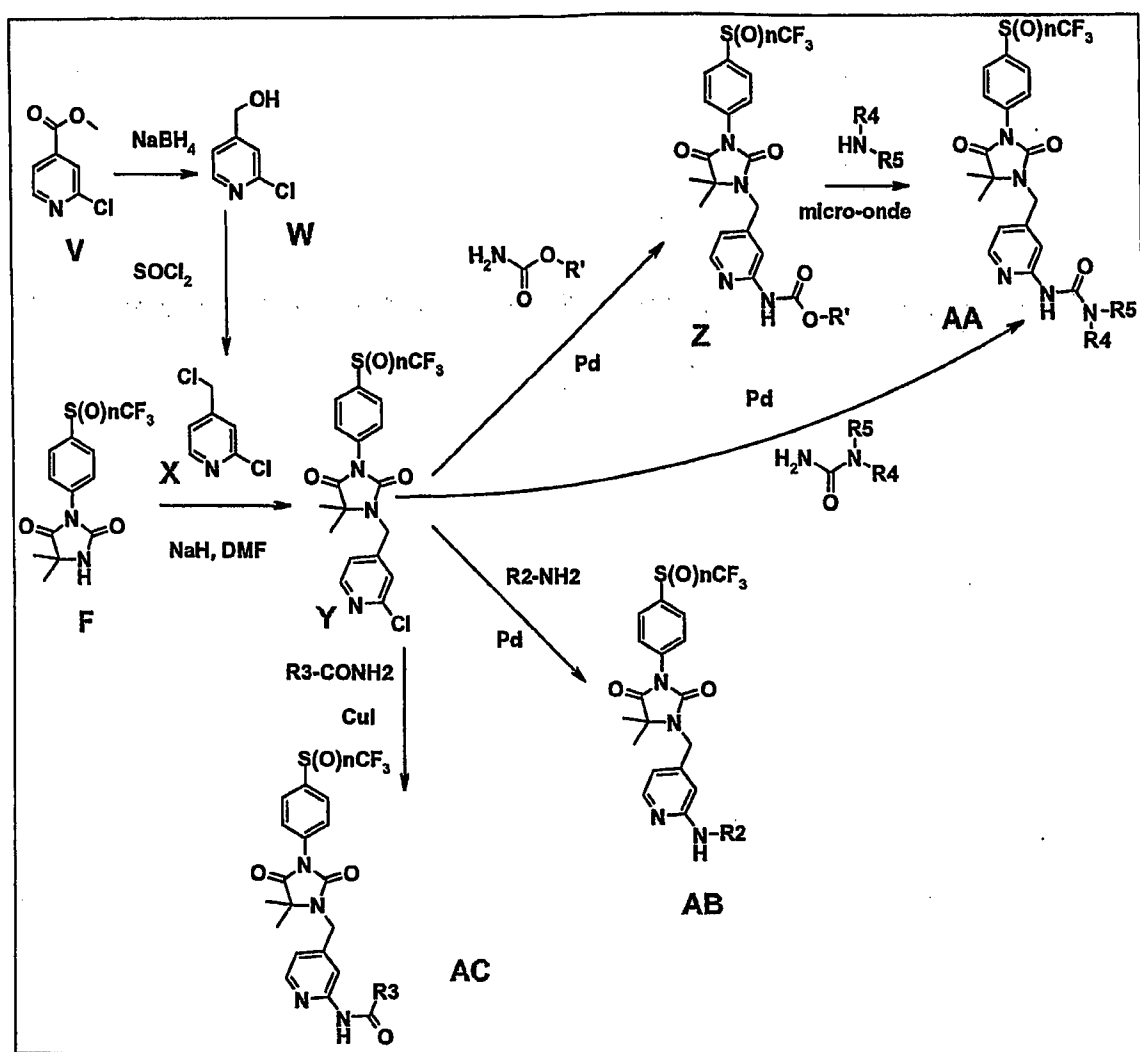
Le produit U peut être préparé soit par réaction du carbamate T avec une amine dans un solvant tel que le N-méthylpyrrolidinone ou le toluène à une température comprise entre 50°C et la température de reflux du solvant ou en micro-onde tel que décrit par Manov-Yuvenskii V. I et coll. (Zh. Prikl. Khim. (1993), 66 (6), 1319-1327).

10 Soit à partir de S par réaction avec une urée (NH<sub>2</sub>CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>) en présence d'un catalyseur à base de palladium tel que décrit dans la préparation de J.

Le produit J peut être préparé à partir de S par réaction avec une amine (R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) en présence d'un catalyseur à base de palladium tel que l'acétate de palladium et d'un ligand tel que le Xantphos dans un solvant tel que le toluène, le dioxane ou le tert-butanol comme par exemple dans les conditions décrites par BUCHWALD, S. L. et coll. (J. Org. Chem. 2001, 66 (8), 2560-2565).

Schéma Général 3:

42



Dans le schéma Général 3 :

$\text{R}'$  représente alkyl ou aryl tel que défini dans  $\text{R}_3$

- 5 L'alcool **W** peut être préparé par réduction de l'ester **V** avec un agent de réduction tel que le borohydrure de sodium dans un solvant tel que l'éthanol à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et la température de reflux du solvant comme décrit para Zanka, A. et coll.
- 10 (Synlett (1999), (10), 1636-1638).

Le produit **X** est préparé par chloration de l'alcool **W** tel que décrit dans la préparation de **C**.

- Le produit **Y** peut être préparé à partir des produits **F** et **X** en utilisant les conditions décrites pour la
- 15 préparation de **G**

43

Le produit Z peut être préparé à partir du produit y et du carbamate (NH<sub>2</sub>COOR') en utilisant les conditions décrites pour la préparation de J

Le produit AA peut être préparé soit par réaction du  
5 produit Z avec une amine (NHR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>) comme dans les conditions décrites pour le produit U

Soit par réaction du produit Y avec une urée (NH<sub>2</sub>CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>) comme dans les conditions décrites pour le produit J

Le produit AB peut être préparé à partir du produit Y et  
10 de l'amine (NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) comme dans les conditions décrites pour la préparation du produit J.

Le produit AC peut être préparé à partir du produit Y et de l'amide (NH<sub>2</sub>COR<sub>3</sub>) en présence d'un catalyseur de cuivre comme décrit par Buchwald S. L. et coll. (J. Am.  
15 Chem. Soc. (2001), 123, 7727-7729)

Dans de telles préparations des produits de formule (I) selon la présente invention, les produits de départ, les intermédiaires et les produits de formule (I), qui peuvent être sous forme protégée, peuvent être soumis ,  
20 si nécessaire ou si désiré, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en  
25 fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- 30 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 35 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,

44

- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,  
i) une réaction de réduction des composés nitrés en composés aminés,  
5 j) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,  
k) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,  
10 l) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,  
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.  
15 On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les  
20 réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.  
Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger des groupes fonctionnels réactifs tels que par exemple des groupements hydroxy, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino, imino,  
25 thio, .. qui peuvent donc être protégés par les groupements protecteurs appropriés.  
On peut utiliser des groupes protecteurs conventionnels en accord avec les pratiques usuelles standard comme ceux décrits par exemple par T.W. Greene and P.G.M. Wuts dans  
30 "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par  
35 exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle,  
triméthyl-silyle, tert-butyldiméthylsilyle,

- méthoxyméthyle, tétrahydro-pyrannyle, benzyle ou acétyl-,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyl-, trityl-, benzyl-, tert-butoxycarbonyl-, benzyloxycarbonyl-, phtalimido ou
  - 5 d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
  - les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le
  - 10 diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
  - les fonctions acides des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-
  - 15 éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante:
  - les fonctions acides peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou
  - 20 terbutyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Ces réactions a) à k) indiquées ci-dessus peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

- a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré,
- 25 faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent
- 30 être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou
- 35 sulfurique.
- c) Les éventuels groupements alkylthio des produits

26

décrits ci-dessus, dans lesquels le radical alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, notamment de fluor, peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en

fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoroacétique au reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S.& coll.

On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate.

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

48

i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide  
5 tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phthalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

10 On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple  
15 par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par  
20 dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Les éventuelles fonctions réactives qui sont éventuellement protégées sont notamment les fonctions hydroxy ou amino. On utilise pour protéger ces fonctions  
25 des groupements protecteurs usuels. On peut citer par exemples les groupements protecteurs suivants du radical amino : tert-butyle, tert-amyle, trichloroacétyl, chloroacétyl, benzhydryle, trityle, formyle, benzyloxycarbonyl.

30 Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut citer les radicaux tels que formyle, chloroacétyl, tétrahydropyrannyle, triméthylsilyl, tert-butyl diméthylsilyl.

Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas  
35 limitative et que d'autres groupements protecteurs, par exemple connus dans la chimie des peptides peuvent être

utilisés. Une liste de tels groupements protecteurs se trouve par exemple dans le brevet français BF 2.499.995 dont le contenu est incorporé ici par référence.

Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées comme indiqué dans ledit brevet BF 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse acide à l'aide des acides choisis parmi les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide chlorhydrique.

La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en groupement cétone est également effectuée de préférence à l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique aqueux par exemple au reflux.

Un exemple d'élimination du groupement terbutyldiméthylsilyle au moyen de l'acide chlorhydrique est donné ci-après dans les exemples.

- L'estérification éventuelle d'un radical OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhydride acétique en présence d'une base telle que la pyridine.

L'estérification ou la salification éventuelle d'un groupement COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

L'amidification éventuelle d'un radical COOH est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser une amine primaire ou secondaire sur un dérivé fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

Les produits de départ utilisés pour préparer les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

Les produits objet de la présente invention sont doués de

propriétés pharmacologiques intéressantes: on a constaté qu'ils possédaient notamment des propriétés inhibitrices de protéines kinases.

Parmi ces protéines kinases, on cite notamment  
5 IGF1R.

Des tests donnés dans la partie expérimentale ci-après illustrent l'activité inhibitrice de produits de la présente invention vis-à-vis de telles protéines kinases.

Ces propriétés rendent donc les produits de formule  
10 générale (I) de la présente invention utilisables comme médicaments pour le traitement de tumeurs malignes.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire.

L'invention a donc pour objet l'application, à titre  
15 de médicaments, des produits de formule générale (I) pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a particulièrement pour objet l'application à titre de médicaments, des produits dont les noms suivent :

- 20 - le 1-({2-[(2,5-dichlorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
- le N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
25 yl)méthyl]pyridin-2-yl}pipéridine-1-carboxamide  
- le 3,4-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}benzamide  
- le 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
30 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-méthylurée  
- le 1-({2-[(2,5-difluorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
35 - le 3,5-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-

- yl)méthyl]pyridin-2-yl}benzamide  
 - le 2-chloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 yl)méthyl]pyridin-2-yl}-6-fluoro-3-méthylbenzamide  
 5 - le 3-({4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 yl)méthyl]pyridin-2-yl}amino)-N,N-diméthylbenzamide  
 - le 1-[(2-{[(1R)-2-hydroxy-1-  
 méthyléthyl]amino}pyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-  
 10 {4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-  
 dione  
 - le 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée  
 15 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-  
 yl)méthyl]-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 - le 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-  
 20 yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée  
 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-  
 yl)méthyl]-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-  
 25 yl)méthyl]-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-  
 yl)méthyl]-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 30 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-  
 yl)méthyl]-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 - le 1-({2-[(5-fluoropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-  
 yl)méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-  
 35 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les

formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables  
5 desdits produits de formule (I).

Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment,  
10 à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule générale (I).

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de  
15 suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme  
20 arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

25 La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou  
30 de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de protéines kinases et notamment d'une protéine kinase.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation  
35 de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits

de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou  
5 de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2, VEGFR, AKT, Raf.

10 La présente invention concerne ainsi particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est IGF1R.

15 La présente invention concerne également l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire et  
20 également cette utilisation dans un mammifère.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament  
25 destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase et notamment une telle maladie chez un mammifère.

La présente invention concerne l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de  
30 sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: désordres de la prolifération de vaisseaux sanguins, désordres fibrotiques, désordres de la  
35 prolifération de cellules mésangiales, désordres métaboliques, allergies, asthme, thromboses, maladies du

574

système nerveux, rétinopathies, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation  
5 de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies en oncologie.

La présente invention concerne particulièrement  
10 l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

15 Parmi ces cancers, la présente invention s'intéresse tout particulièrement au traitement des tumeurs solides et au traitement de cancers résistants aux agents cytotoxiques

Parmi ces cancers, la présente invention concerne  
20 tout particulièrement le traitement du cancer du sein, de l'estomac, du colon, des poumons, des ovaires, de l'utérus, du cerveau, du rein, du larynx, du système lymphatique, de la thyroïde, du tractus uro-génital, du tractus incluant vésicule et prostate, du cancer des os,  
25 du pancréas, les mélanomes.

La présente invention s'intéresse encore plus particulièrement au traitement du cancer du sein, du colon et des poumons.

La présente invention concerne aussi l'utilisation  
30 de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.

A titre de médicaments selon la présente invention  
35 destinés à la chimiothérapie de cancers, les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être

utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

La présente invention concerne ainsi notamment les  
5 compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

10 Comme exemples d'inhibiteurs connus de protéines kinases, on peut citer notamment la butyrolactone, le flavopiridol, la 2-(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine, l'olomucine, le Glivec ainsi que l'Iressa.

Les produits de formule (I) selon la présente  
15 invention peuvent ainsi également être avantageusement utilisés en combinaison avec des agents anti-prolifératifs : à titre d'exemples de tels agents anti-prolifératifs mais sans toutefois se limiter à cette liste, on peut citer les inhibiteurs d'aromatase, les  
20 antiestrogènes, les inhibiteurs de topoisomérase I, les inhibiteurs de topoisomérase II, les agents actifs sur les microtubules, les agents d'alkylation, les inhibiteurs d'histone désacétylase, les inhibiteurs de farnésyl transférase, les inhibiteurs de COX-2, les  
25 inhibiteurs de MMP, les inhibiteurs de mTOR, les antimétabolites antinéoplastique, les composés du platine, les composés faisant décroître l'activité des protéines kinases et également les composés anti-angiogéniques, les agonistes de la gonadoréline, les  
30 anti-androgènes, les bengamides, les biphosphonates et le trastuzumab.

On peut citer ainsi à titre d'exemples, des agents anti-microtubules comme les taxoides, vinka-alkaloides, des agents d'alkylation tels que cyclophosphamide, des  
35 agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, des agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine et

56

dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des antimétabolites comme le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

La présente invention concerne donc des produits de  
5 formule (I) comme inhibiteurs de protéines kinases, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases  
10 minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs prodrugs.

La présente invention concerne particulièrement des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de IGF1R.

15 La présente invention concerne plus particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de IGF1R.

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H sont enregistrés sur des  
20 spectromètres BRUKER à 400 MHz (AVANCE DRX-400) ou à 300 MHz (BRUKER AVANCE DPX-300). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm ( $\delta$  en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d<sub>6</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K.

25 Les spectres de Masse ont été réalisés, soit en électrospray (ES) sur appareil Q-Tof-2 (Micromass), ZQ (Micromass) et Quattro Premier (Micromass), soit en impact électronique (IE); 70eV; appareil Micromass GCTof Premier, soit en ionisation chimique (IC); gaz réactant  
30 ammoniac; appareil Micromass GCTof.

La LCMS est réalisée sur Colonne Hypersil Gold C18 3x50 mm de diamètre particules : 3 $\mu$ m

Conditions initiales :

Solvant A : Eau à 0,05 % TFA 95%

35 Solvant B : Acétonitrile à 0,05 % TFA 5%

Débit 0,9 ml Pression à t<sub>0</sub> : 145b volume injecté : 5 $\mu$ l

57

GRADIENT sur 7mm

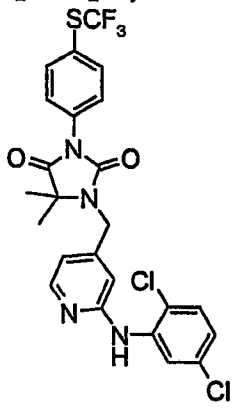
|   | Temps | %A | %B |
|---|-------|----|----|
|   | 0     | 95 | 5  |
|   | 5     | 5  | 95 |
| 5 | 5,5   | 5  | 95 |
|   | 6,5   | 95 | 5  |
|   | 7     | 95 | 5  |

Détecteur U.V. DAD : 200<λ<400 nm, la masses est mesurée par électrospray (ES+) sur appareil Q-Tof-2 (Micromass)

10

Les exemples dont la préparation suit illustrent la présente invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : 1-({2-[(2,5-dichlorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-  
15 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



Stade e : 1-({2-[(2,5-dichlorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-  
20 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
A une solution de 0,8 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade d) ci-dessous, de 80 cm<sup>3</sup> de toluène et  
25 de 0,45 g de 2,5-dichloroaniline, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 0,17 g d'acétate de palladium, 0,48 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène et 2,4 g de carbonate

58

de césium. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie (SiO<sub>2</sub>, dichlorométhane comme éluant). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,46 g de 1-({2-[(2,5-dichlorophényl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,58 (s, 2H); 6,92 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,03 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 7,13 (s large, 1H); 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,46 (s, 1H)

Spectre de Masse (ES): m/z=555 [M+H]<sup>+</sup> pic de base

Stade d) : 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 5 g de 5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade c) ci-dessous dans 220 ml de THF anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,9 g d'hydruure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes, est ajouté une solution de 3 g de 2-chloro-4-(chlorométhyl)pyridine obtenu au stade b) ci-dessous dans 10 ml de THF anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de la glace puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous vide, puis purifiée par chromatographie sur silice 40-60 µm (élueurs dichlorométhane/acétate d'éthyle 97/03 en volume). Les

54

fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 1,17 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

5 sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

PF 111°C

Spectre de Masse (IC) : m/z=447  $\text{MNH}_4^+$ , m/z=430  $[\text{M}+\text{H}]^+$  pic de base

10 Stade c) : 5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 4 g de 4-(trifluorométhyl)thio-phényl isocyanate dans 40 ml de toluène, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté

15 5,12 ml de triéthylamine et 2,8 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide  $\alpha$ -aminoisobutyrique. Le mélange ainsi obtenu est porté au reflux pendant 24 heures puis refroidi à température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression

20 réduite, le résidu obtenu est repris par de l'éther éthylique et filtré. Le solide ainsi obtenu est repris par du dichlorométhane puis lavé à l'eau pour donner 2,76 g

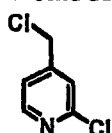
5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

25 dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz : 1,44 (s : 6H); 7,62 (d large,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 2H); 7,85 (d large,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 2H); 8,72 (mf : 1H).

Spectre de Mass (IC) : m/z=322  $\text{MNH}_4^+$

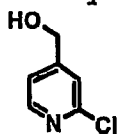
30 Stade b) : 2-chloro-4-(chlorométhyl)pyridine



60

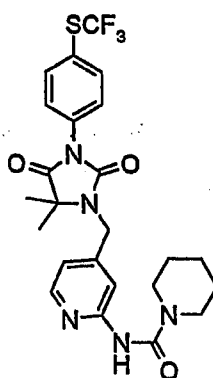
A une solution de 11.3 g de (2-chloropyridin-4-yl)méthanol obtenu au stade a) ci-dessous dans 200mL de dichlorométhane sont ajoutés 6.896mL de chlorure de thionyle puis 2.1mL de diméthylformamide, la mélange  
5 réactionnel est agité pendant 3h puis 50mL d'eau sont ajoutés goutte à goutte. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide pour donner 12.8 g (100%) de produit sous forme d'un liquide ambré utilisé tel quel sans autre purification.  
10  $R_f$ CCM silice = 0,44 (éluant dichlorométhane).

Stade a): (2-Chloro-pyridin-4-yl)-methanol



A une solution de 14,85 g d'ester éthylique d'acide 2-chloroisonicotinique dans 300mL d'éthanol sont ajoutés  
15 sous argon, 9,08 g de borohydrure de sodium par petites portions à 40°C pendant 45min. Après addition, le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes puis la température est augmentée graduellement jusqu'au reflux qui est maintenu pendant 4h. Après retour à température  
20 ambiante, 50mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés et les solvants évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans 200mL d'eau et extrait avec 3x100mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec 2x100mL de solution saturée de  
25 chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. Après évaporation sous pression réduite, le produit est obtenu sous forme de solide blanc 11,4 g.  
 $R_f$ CCM silice = 0,38 (éluant dichlorométhane/méthanol 90/10).

**Exemple 2 :** N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}pipéridine-1-carboxamide



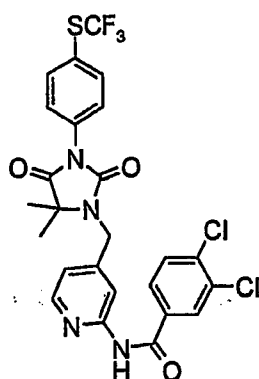
5

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de 0,4 g du 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade d) de l'exemple 1 et de 0,18 g du 1-pipéridinecarboxamide au lieu du 2,5-dichloroaniline utilisé à l'exemple 1. Après purification par flash-pack chromatographie (SiO<sub>2</sub>, dichlorométhane/méthanol 98/02 en volumes comme éluants), on obtient 0,21 g du N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}pipéridine-1-carboxamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 20 Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : de 1,39 à 1,60 (m, 6H); 1,41 (s, 6H); 3,42 (m, 4H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (dd, J = 1,0 et 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,82 (s large, 1H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,05 (s, 1H) .
- 25 Spectre de Masse (ES) : m/z=522 [M+H]<sup>+</sup> pic de base

**Exemple 3 :** 3,4-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}benzamide

52



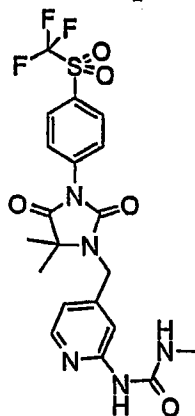
A une solution de 0,7 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-

- 5 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade d) de l'exemple 1, de 70 cm<sup>3</sup> de dioxane et de 0,63 g de 3,4-dichlorobenzamide, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 0,16 g d'iodure de cuivre, 0,11 g de bis-  
10 methylcyclohexanediamine et 0,665 g de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie  
15 (SiO<sub>2</sub>, dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/05 en volume comme éluants). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,49 g de 3,4-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
20 yl)méthyl]pyridin-2-yl}benzamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,69 (s, 2H); 7,25 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H);  
25 7,98 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H); 8,21 (s large, 1H); 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,05 (s, 1H) .

Spectre de Masse (ES) : m/z=583 [M+H]<sup>+</sup> pic de base

**Exemple 4 :** 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-méthylurée.



**Stade c) :** 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-méthylurée.

A une solution de 0.69 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-

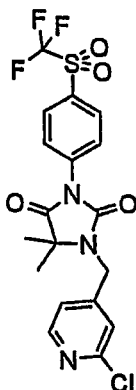
10 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) ci-dessus dans 20mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,166 g de méthylurée, 1.85 g de carbonate de césium, 0,104 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthene et 0.33 g  
15 d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2,5 heures puis concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (20/80 en volumes) pour  
20 donner 0,11 g de 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-méthylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 2,73 (d, J = 5,0  
25 Hz, 3H); 4,60 (s, 2H); 6,97 (dd, J = 2,0 et 5,5 Hz, 1H); 7,30 (s large, 1H); 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,17 (q large, J = 5,0 Hz, 1H); 8,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 9,18 (s, 1H).

64

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=500$   $[M+H]^+$  pic de base

Stade b : 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione



A une solution de 5 g de 3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-5,5-diméthyl-imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) ci-dessous dans 180mL de tétrahydrofurane sont  
10 ajoutés successivement sous argon, 0,88 g d'hydrure de sodium à 60% et 3,61 g de 2-chloro-4-chlorométhyl-pyridine. La solution est chauffée au reflux pendant 24h. Le mélange réactionnel refroidi est versé sur de l'eau distillée puis extrait à l'acétate d'éthyle, séché sur  
15 sulfate de magnésium, filtré et concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) pour donner 2,29 g de  
20 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

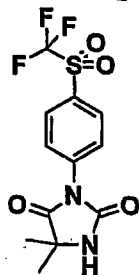
Spectre RMN  $^1H$  à 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 4,68 (s, 2H); 7,49 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,42 (s large, 1H); 8,07 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 8,31 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 8,37 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H) .  
25

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=462$   $[M+H]^+$  pic de base

Stade a) :

5,5-diméthyl-3-{4-

[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione



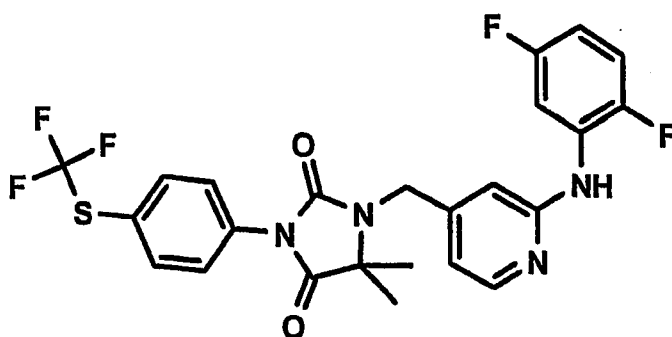
A une solution de 9,56mL de diphosgène dans le toluène sont ajoutés successivement sous argon et à -20°C, 2,4 g de noir animal (noir 3S) puis 16,2 g de 4-trifluorosulfonylaniline dans 150mL de toluène suivi par 200mL de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures puis refroidi à température ambiante. 13,26 g d'ester méthylique de 2,2-méthyle glycine dans 150mL de toluène sont ensuite ajoutés suivis par 50,55 mL de triéthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 15h, refroidi à température ambiante puis filtré. La phase organique est lavée successivement à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris à l'éther diéthylique et le solide formé filtré et séché pour donner 14,5 g de 5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,81 (s large, 1H) .

Spectre de Masse (ES) : m/z=337 [M+H]<sup>+</sup> pic de base

**Exemple 5:** 1-({2-[(2,5-difluorophényl)aminol]pyridin-4-yl)méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thiol]phényl}imidazolidine-2,4-dione

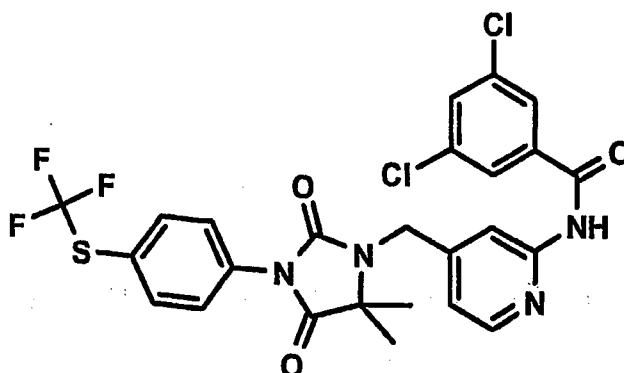
66



- A une solution de 42,9 mg de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- 5 obtenu au stade d) de l'exemple 1 et de 19,2 mg de 2,5-difluoroaniline dans 5 mL de dioxane, sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 2,2 mg d'acétate de palladium, 6,9 mg de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène et 123 mg de carbonate de
- 10 césium. Le milieu réactionnel est chauffé à 120°C pendant 12 heures, refroidi à température ambiante, et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie préparative HPLC (colonne C18 phase inverse, élution avec un gradient eau/acétonitrile
- 15 contenant 0.1% d'acide trifluoracétique). Après évaporation sous pression résulte des solvants on obtient 26,4 mg de 1-({2-[(2,5-difluorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- 20 dont les caractéristiques sont les suivantes :
- LCMS: m/z=523,27 [M+H]<sup>+</sup>; RT: 1,95 min

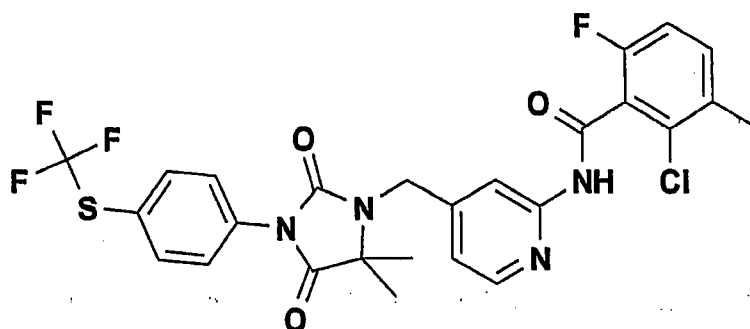
Exemple 6: 3,5-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-yl)-4-[(trifluorométhyl)thio]phényl]imidazolidin-1-yl)méthyl}pyridin-2-yl}benzamide

25



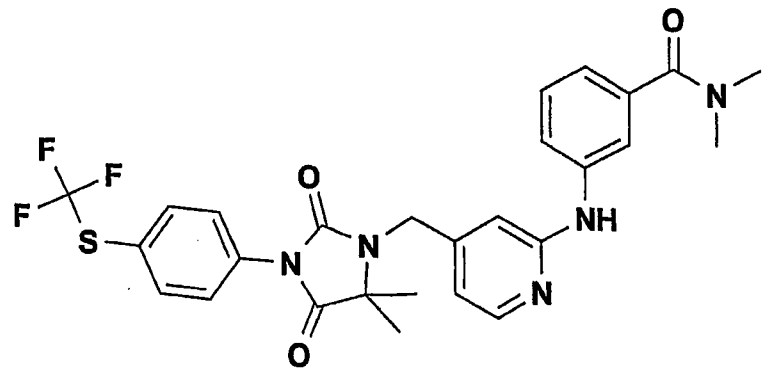
A une solution de 42,9 mg de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-  
 5 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 obtenu au stade d) de l'exemple 1, et de 28,2 mg de  
 3,5-dichlorobenzamide dans 5 mL de dioxane, sous  
 atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 2,2 mg d'acétate  
 de palladium, 6,9 mg de 9,9-diméthyl-4,5-  
 10 bis(diphénylphosphino)xanthène et 123 mg de carbonate de  
 césium. Le milieu réactionnel est chauffé à 120°C pendant  
 12 heures, refroidi à température ambiante, et concentré  
 sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par  
 chromatographie préparative HPLC (colonne C18 phase  
 15 inverse, élution avec un gradient eau/acétonitrile  
 contenant 0.1% d'acide trifluoracétique). Après  
 évaporation sous pression réduite des solvants on obtient  
 22,6 mg de 3,5-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-  
 {4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 20 yl)méthyl]pyridin-2-yl}benzamide dont les  
 caractéristiques sont les suivantes :  
 LCMS : TR = 2,40 min m/Z=583,30 [M+H]<sup>+</sup>

25 **Exemple 7:** 2-chloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 yl)méthyl]pyridin-2-yl}-6-fluoro-3-méthylbenzamide



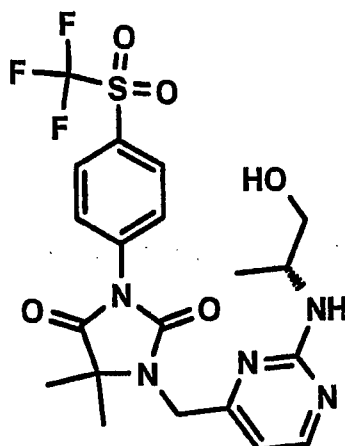
A une solution de 42,9 mg de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 5 obtenu au stade d) de l'exemple 1, et de 27,9 mg de 2-Chloro-6-fluoro-3-méthyl-benzamide dans 5 mL de dioxane, sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 2,2 mg d'acétate de palladium, 6,9 mg de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène et 123 mg de carbonate de  
 10 césium. Le milieu réactionnel est chauffé à 120°C pendant 12 heures, refroidi à température ambiante, et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie préparative HPLC (colonne C18 phase inverse, élution avec un gradient eau/acétonitrile  
 15 contenant 0.1% d'acide trifluoracétique). Après évaporation sous pression résulte des solvants on obtient 18,2 mg de 2-chloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-6-fluoro-3-méthylbenzamide dont  
 20 les caractéristiques sont les suivantes :  
 LCMS: m/z=581,31 [M+H]<sup>+</sup>; RT: 2,28 min

**Exemple 8:** 3-({4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}amino)-N,N-diméthylbenzamide  
 25



A une solution de 42,9 mg de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
5 obtenu au stade d) de l'exemple 1, et de 24,4 mg de 3-Amino-N,N-diméthyl-benzamide dans 5 mL de dioxane, sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 2,2 mg d'acétate de palladium, 6,9 mg de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthene et 123 mg de carbonate de  
10 césium. Le milieu réactionnel est chauffé à 120°C pendant 12 heures, refroidi à température ambiante, et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie préparative HPLC (colonne C18 phase inverse, élution avec un gradient eau/acétonitrile  
15 contenant 0.1% d'acide trifluoracétique). Après évaporaton sous pression résuite des solvents on obtient 33,2 mg de 3-({4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}amino)-N,N-diméthylbenzamide dont  
20 les caractéristiques sont les suivantes :  
LCMS: m/Z=558,23 [M+H]<sup>+</sup>; RT: 1,46 min

Exemple 9 : 1-[(2-{[(1R)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]amino}pyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
25



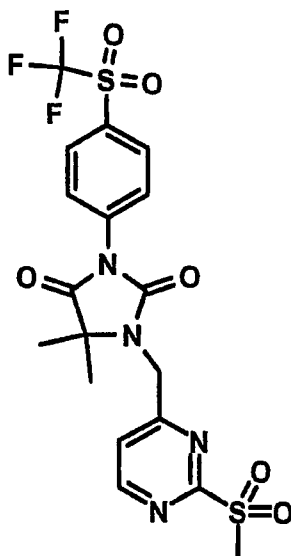
- Stade d) :** 1-[(2-[(1R)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]amino)pyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-  
 5 {4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- Une solution de 100 mg de 5,5-diméthyl-1-{2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)méthyl}-3-{4-  
 10 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 obtenu au stade c) ci-dessous et de 44.5 mg de (R) 2-amino-1-propanol dans 2 ml de dioxane est versée dans un tube et scellée avec un septum en téflon. Le tube est mis dans un four micro-onde (Emrys Optimizer, Personal Chemistry) et la solution est agitée à 120°C pendant 1  
 15 heure. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie préparative HPLC (colonne C18 phase inverse, élution avec un gradient eau/acétonitrile contenant 0.1% d'acide trifluoracétique). Après  
 20 lyophilisation de la solution un solide blanc est obtenu qui est traité avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée pour donner 49,7 mg de 1-[(2-  
 25 {[(1R)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]amino}pyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-

71  
[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : δ = 8.32 (d, 2H); 8.22 (d, 1H); 8.05 (d, 2H); 6.80 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 4.65 (t, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.93 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 1.48 (s, 6H); 1.09 (s, 3H)

Spectre de Masse (ES) : m/z=502 [M+H]<sup>+</sup>

Stade c) : 5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione

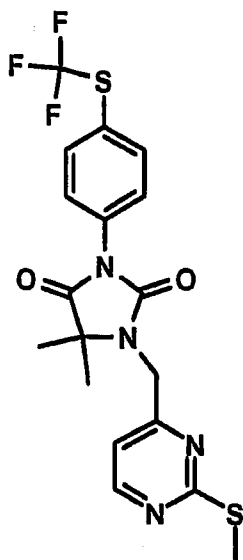


A une solution de 4.90 g de 5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) ci-dessous dans 80 ml de dichloroéthane sont ajoutés 16,37 g d'acide 3-chloroperbenzoïque (à 70%). Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante et 2,73 g d'acide 3-chloro-perbenzoïque (à 70%) sont rajoutés et le mélange réactionnel chauffé à 40°C pendant 2 heures. La solution est ensuite lavée deux fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre,

72

filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un gradient d'heptane et d'acétate d'éthyle pour donner 4,30 g de 5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-  
5 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :  
Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz:  $\delta$  = 9.06 (d, 1H); 8.32 (d, 2H); 8.03 (m, 3H); 4.89 (s, 2H); 3.43 (s, 3H); 1.51 (s, 6H)  
10 Spectre de Masse (ES) :  $m/z=508$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Stade b): 5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-  
15 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



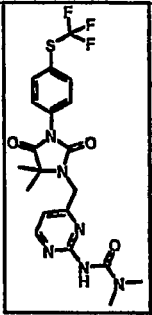
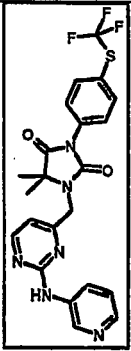
A une solution de 1,00 g de 5,5-diméthyl-3-{4-  
20 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
obtenu au stade c) de l'exemple 1 dans 10 ml de N,N-  
diméthylformamide sont ajoutés 0,087 g d'hydrure de  
sodium à 0°C. Après agitation pendant 10 minutes, 2.88 g  
d'une solution à 40% de 4-bromométhyl-2-méthylthio-  
pyrimidine dans l'héxane sont ajoutés et le mélange est  
25 agité pendant 4 heures à température ambiante. Le solvant

est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par HPLC préparative (colonne C18 phase inverse, en éluant avec un gradient eau/acétonitrile contenant 0,1% d'acide trifluoroacétique). Après lyophilisation des 5 fractions, on obtient 1,12 g de 5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

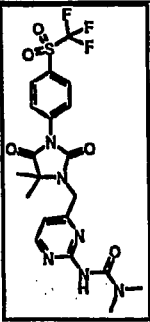
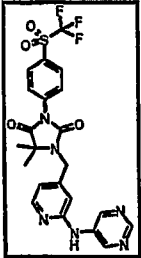
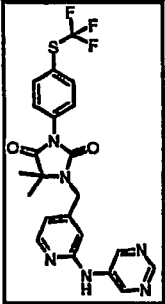
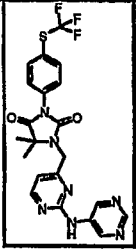
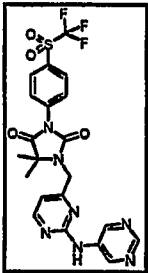
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 8.59 (d, 1H); 7.86 (d, 2H); 7.65 (d, 2H); 7.32 (d, 1H); 4.65 (s, 2H); 2.55-2.45 (s, 3H); 1.45 (s, 6H)

10 Spectre de Masse (ES) : m/z=443 [M+H]<sup>+</sup>

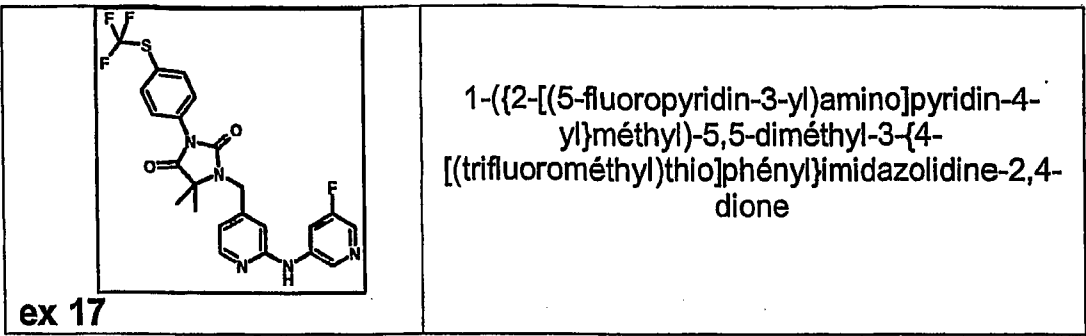
Les exemples 10 à 17 dont les noms et structures sont 15 décrits ci-après, sont préparés comme indiqué ci-dessus dans les Schémas généraux.

| Structure                                                                                                       | Nom                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div></div> <div>ex 10</div> | 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée |
| <div></div> <div>ex 11</div> | 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione    |

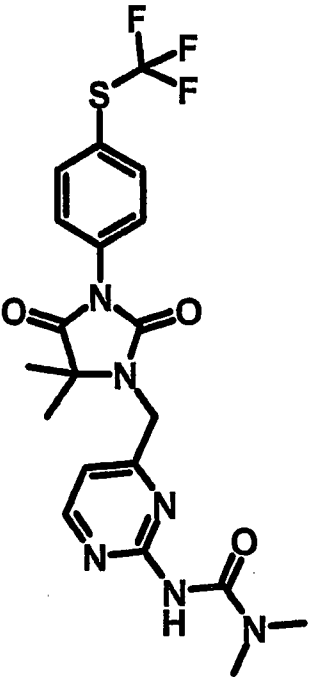
7A

|                                                                                                         |                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>ex 12</b></p>   | <p>3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée</p> |
|  <p><b>ex 13</b></p>   | <p>5,5-diméthyl-1-[[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione</p>    |
|  <p><b>ex 14</b></p>  | <p>5,5-diméthyl-1-[[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione</p>        |
|  <p><b>ex 15</b></p> | <p>5,5-diméthyl-1-[[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione</p>      |
|  <p><b>ex 16</b></p> | <p>5,5-diméthyl-1-[[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione</p>  |

75-



**Exemple 10:** 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée



5

**Stade i) :** 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée

A une solution de 90 mg de {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-  
 10 {4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}carbamate de phényle obtenu au stade h) ci-dessous dans 4 mL de tétrahydrofuranne sont ajoutés 0,85 mL d'une solution 2M de diméthylamine dans le tétrahydrofuranne sous argon. Le mélange réactionnel  
 15 est agité pendant 15 heures à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié

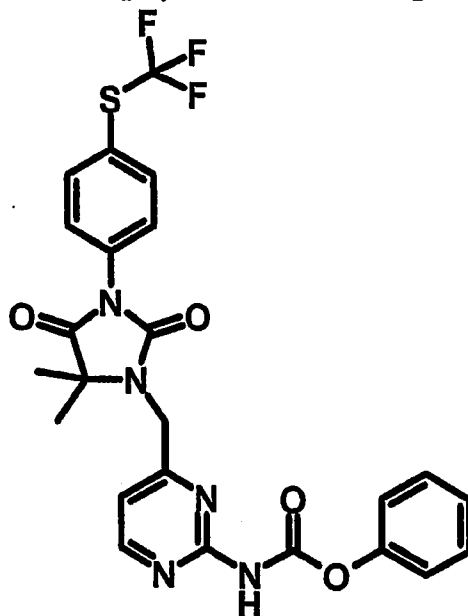
76

par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) pour donner 30 mg de 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 2,90 (s, 6H); 4,57 (s, 2H); 7,09 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,48 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,25 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=483$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Stade h) : {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}carbamate de phényle



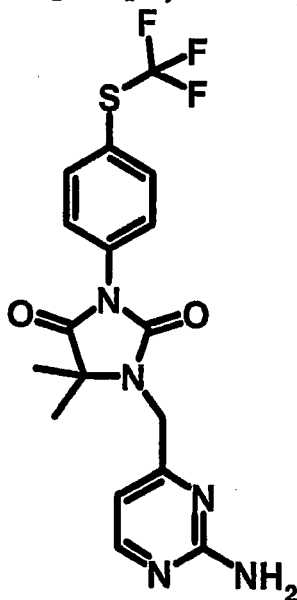
A une solution de 0,8 g de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade g) ci-dessous dans 40 mL de tétrahydrofuranne sont ajoutés successivement à 0°C sous argon, 0,257 mL de pyridine et 0,34 mL de chloroformate de phényle puis la solution est agitée pendant 15 heures à

température ambiante. Le mélange réactionnel est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec de l'acide chlorhydrique concentré, de l'eau, une solution saturée d'hydrogène carbonate de sodium, une solution saturée de chlorure de sodium et séché sur sulfate de magnésium. Après filtration la solution est concentrée sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (65/35 en volumes) pour donner 0,68 g de {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}carbamate de phényle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,46 (s, 6H); 4,67 (s, 2H); 6,75 (m, 3H); de 7,02 à 7,50 (m, 3H); 7,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,82 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,61 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,30 (s, 1H) .

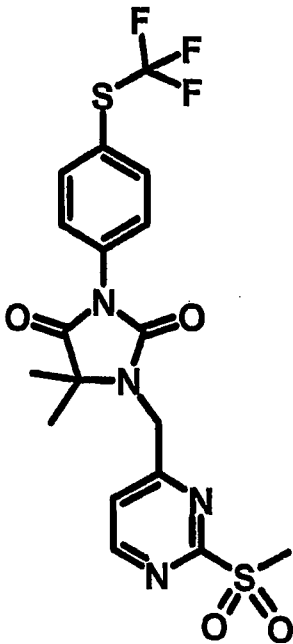
Spectre de Masse (ES) :  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Stade g) : 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



78

- A une solution de 0,49 g de 5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade f) ci-dessous dans 2,2 mL de dioxanne sont ajoutés 2,2 mL d'ammoniaque concentré. Le mélange réactionnel est chauffé au microonde à 120°C pendant 1 heure, laissé à température ambiante pendant 15 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (75/25 en volumes) pour donner 0,31 g de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 15 Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 4,41 (s, 2H); 6,59 (s, 2H); 6,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H).
- Spectre de Masse (IE) : m/z=411 : [M]<sup>+</sup> (pic de base)
- 20           m/z=396 : [M]<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>  
          m/z=303 : [M]<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>  
          m/z=109 : [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>
- Stade f) : 5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- 25



1,32 g de 5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade c) de l'exemple 1 sont ajoutés sous argon à une suspension de 0,26 g d'hydrure de sodium dans 30 mL de diméthylformamide. Après agitation à température ambiante pendant 1,5 heure on ajoute une solution de 1,35 g de 4-(chlorométhyl)-2-(méthylsulfonyl)pyrimidine obtenu au stade e) ci-dessous dans 5 mL de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante puis versé sur de l'eau distillée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est lavée successivement avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (65/35 en volumes) pour donner 0,35 g de 5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,49 (s, 6H); 3,41 (s, 3H); 4,88 (s, 2H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (d, J = 8,5

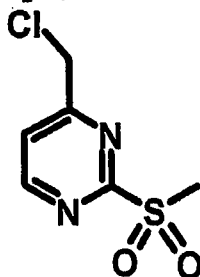
Hz, 2H); 7,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H) .

Spectre de Masse (ES): m/z=475 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=473 [M-H]<sup>-</sup>

5

Stade e) : 4-(chlorométhyl)-2-(méthylsulfonyl)pyrimidine



A une solution de 1,2 g de [2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthanol obtenu au stade d) ci-dessous dans 28 mL de  
10 dichlorométhane sont ajoutés successivement 2,28 mL de diméthylformamide et 0,56 mL de chlorure de thionyl. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite pour donner 1,3 g de 4-(chlorométhyl)-2-  
15 (méthylsulfonyl)pyrimidine dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 3,42 (s, 3H); 4,95 (s, 2H); 7,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H)

Spectre de Masse (IE) : m/z=206 : [M]<sup>+</sup>

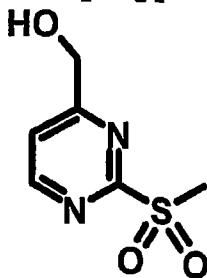
20

m/z=191 : [M]<sup>+</sup> - CH3

m/z=142 : [M]<sup>+</sup> - SO2

m/z=127 : [M]<sup>+</sup> - SO2CH3 (pic de base)

Stade d) : [2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthanol



25

A une solution de 2,66 g de 2-(méthylsulfonyl)-4-  
[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]pyrimidine obtenu au  
stade c) ci-dessous dans 244 mL d'éthanol sont ajoutés  
0,8 mL d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange  
5 réactionnel est agité à température ambiante pendant 1  
heure puis concentré sous pression réduite pour donner  
1,2 g de [2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthanol dont  
les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz : 3,40 (s, 3H); 4,68 (d, J = 5,5  
10 Hz, 2H); 5,87 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 5,5 Hz,  
1H); 9,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H) .

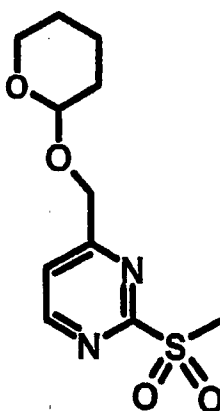
Spectre de Masse (IE) : m/z=188 : [M]<sup>+</sup>

m/z=158 : [M]<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>O

m/z=124 : [M]<sup>+</sup> - SO<sub>2</sub>

15 m/z=109 : [M]<sup>+</sup> - SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (pic de base)

Stade c) : 2-(méthylsulfonyl)-4-[(tétrahydro-2H-pyran-2-  
yloxy)méthyl]pyrimidine



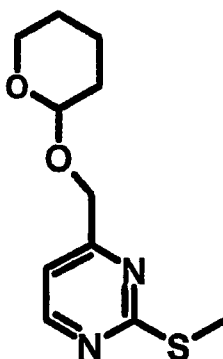
20 A une solution de 2,63 g de 2-(méthylthio)-4-  
[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]pyrimidine obtenu au  
stade b) ci-dessous dans 79 mL de dichlorométhane et 8,8  
mL de méthanol sont ajoutés 8,3 g d'acide méta-  
chloroperbenzoïque. Le mélange réactionnel est agité à  
25 température ambiante pendant 5 heures. La phase organique  
est ensuite lavée successivement avec une solution  
saturée de bisulfite de sodium, une solution saturée de  
bicarbonate de sodium, une solution saturée de chlorure  
de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. Le

82

solvent est ensuite distillé sous pression réduite pour donner 3,02 g de 2-(méthylsulfonyl)-4-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]pyrimidine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : de 1,40 à 1,87 (m, 6H); 3,40 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 4,74 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 4,80 (t,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 4,83 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 7,86 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,05 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H) .
- Spectre de Masse (ES):  $m/z=273$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (pic de base)
- 10  $m/z=189$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  - $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$  ( pic de base )

Stade b) : 2-(méthylthio)-4-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]pyrimidine



- 15 A une solution de 3,4 g de [2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthanol obtenu au stade a) ci-dessous dans 60 mL de dichlorométhane sont ajoutés 2,197 g de 3,4-dihydropyrane et 0,414 g d'acide para-toluènesulfonique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15
- 20 heures puis porté au reflux pendant 1 heure et refroidi dans un bain de glace. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium,
- 25 filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (10/90 en volumes) pour donner 4,75 g de 2-(méthylthio)-4-[(tétrahydro-2H-pyran-2-

yl oxy)méthyl]pyrimidine dont les caractéristiques sont les suivantes :

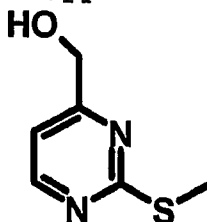
Spectre RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz : de 1,40 à 1,87 (m, 6H); 2,50 (s masqué, 3H); 3,48 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,51 (d, J = 15,0 Hz, 1H); 4,65 (d, J = 15,0 Hz, 1H); 4,74 (t, J = 3,0 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Spectre de Masse (IE) : m/z=240; [M]<sup>+</sup>

m/z=140 : [M]<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>

10 Spectre de Masse (IC) : m/z=241 [M+H]<sup>+</sup>

Stade a) : [2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthanol



A une solution de 10 g de 4-formyl-2-(méthylthio)pyrimidine dans 200 mL de méthanol sont ajoutés sous argon, par portions, 4,9 g de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans du dichlorométhane, lavé successivement avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré dans de l'éther di-isopropylique pour donner 5,4 g de [2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthanol dont les caractéristiques sont les suivantes :

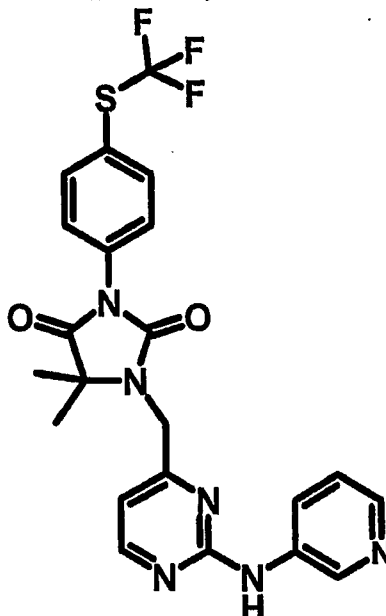
Spectre RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz : 2,49 (s, 3H); 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 5,60 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Spectre de Masse (IE) : m/z=156 : [M]<sup>+</sup>

30 m/z=138 : [M]<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O

84

**Exemple 11:** 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



- 5 A une solution de 0,13 g de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade g) de l'exemple 10 dans 10 mL de dioxanne, sont ajoutés successivement sous argon, 0,1 g
- 10 de 3-bromopyridine, 0,39 g de carbonate de césium, 0,044 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène (Xantphos) et 0,015 g d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 15 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié
- 15 par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (98/1/1 en volumes) pour donner 0,0264 g de 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-
- 20 dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,61 (s, 2H); 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,21 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H);

85

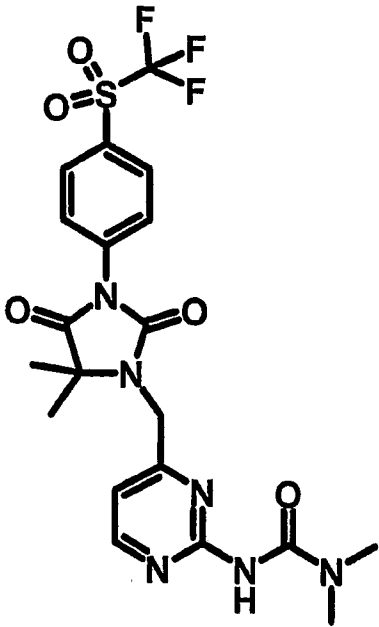
8,14 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 8,19 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,92 (d large, J = 5,0 Hz, 1H); 9,80 (s, 1H) .

Spectre de Masse (ES): m/z=489 [M+H]<sup>+</sup>

5

m/z=487 [M-H]<sup>-</sup>

Exemple 12: 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée



Stade c) : 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée

15 A une solution de 0,12 g de {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}carbamate de phényle obtenu au stade b) ci-dessous dans 4 mL de tétrahydrofuranne sont ajoutés 1,06 mL d'une solution 2M de diméthylamine dans

20 le tétrahydrofuranne. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous argon pendant trois heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par

76

un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) pour donner 0,06 g de 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

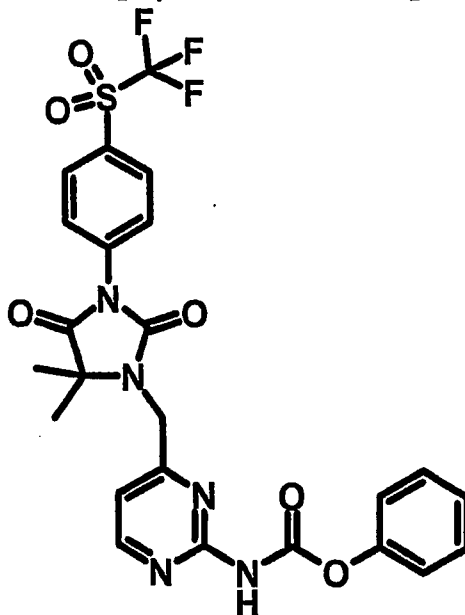
5 yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,48 (s, 6H); 2,89 (s, 6H); 4,59 (s, 2H); 7,11 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,48 (d,  $J = 5,5$  Hz, 10 1H); 9,27 (s, 1H) .

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=515$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=513$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

Stade b) : {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
15 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}carbamate de phényle



A une solution de 0,8 g de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-

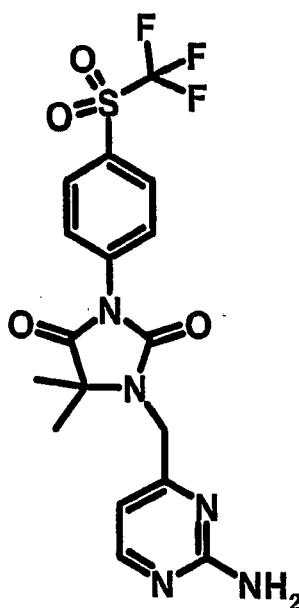
20 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) ci-dessous dans 40 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés successivement à 0°C sous argon, 0,184 mL de pyridine et 0,23 mL de chloroformate

de phényle puis la solution est agitée pendant 15 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est repris dans de l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec de l'acide chlorhydrique concentré, de l'eau, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, une solution saturée de chlorure de sodium et séché sur sulfate de magnésium. Après filtration la solution est concentrée sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (65/35 en volumes) pour donner 0,68 g de {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}carbamate de phényle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz: 1,43 (s, 6H); 4,55 (s, 2H); 7,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,28 (t partiellement masqué, J = 7,5 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,84 (s, 1H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

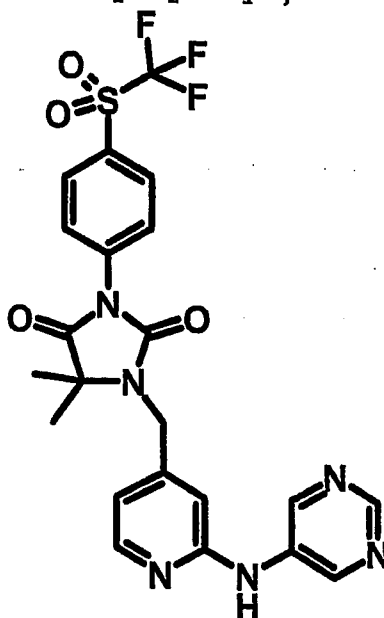
Spectre de Masse (ES) : m/z=563 [M+H]<sup>+</sup>

Stade a) : 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione



- A une solution de 0,91 g de 1-(2-méthanesulfonyl-pyrimidin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfonyl-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione
- 5 obtenu au stade c) de l'exemple 9 dans 5 mL de dioxanne sont ajoutés 5 mL d'ammoniaque concentré. Le mélange réactionnel est chauffé au microonde à 120°C pendant 1 heure, laissé à température ambiante pendant 15 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est
- 10 purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (70/30 en volumes) pour donner 0,54 g de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- 15 dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,46 (s, 6H); 4,43 (s, 2H); 6,59 (s large, 2H); 6,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H) .
- 20 Spectre de Masse (ES) : m/z=444 [M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 13:** 5,5-diméthyl-1-{ [2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione



5

**Stade c) :** 5,5-diméthyl-1-{ [2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
A une solution de 0,36 g de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-

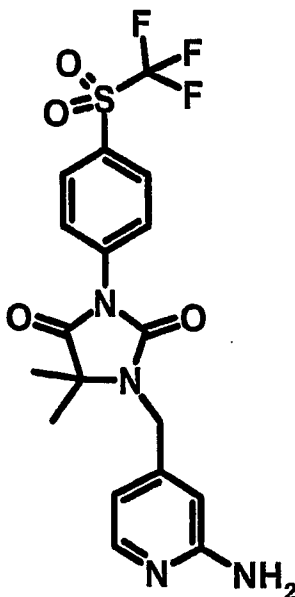
10 [(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) ci-dessous dans 20 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,19 g de 5-bromopyrimidine, 0,056 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthene (Xantphos), 0,027 g d'acétate de palladium et 1 g de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 3 heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de  
20 silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) pour donner 0.15 g de 5,5-diméthyl-1-{ [2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

40

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,48 (s, 6H); 4,61 (s, 2H); 6,90 (s large, 1H); 6,94 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,07 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,19 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,70 (s, 1H); 9,12 (s, 2H); 9,38 (s, 1H) .

5 Spectre de Masse (ES) :  $m/z=521$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 $m/z=519$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

Stade b) : 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione



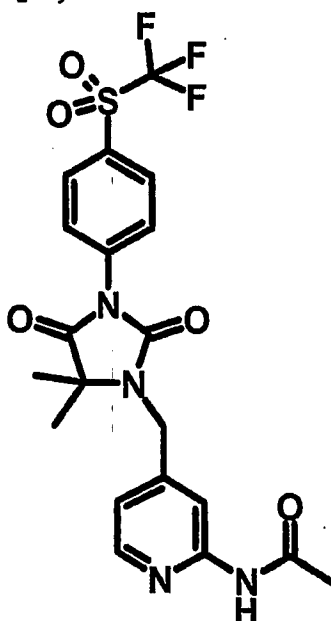
A une solution de 1,5 g de N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}acétamide obtenu au stade a) ci-  
15 dessous dans 25 mL de méthanol sont ajoutés 0,62 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 30% dans l'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 24 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en  
20 éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (85/15 en volumes) pour donner 0.4 g de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

91

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,50 (s, 6H); 3,41 (s, 3H); 4,89 (s, 2H); 8,00 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 9,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H) .

5 Spectre de Masse (ES) : m/z=443 [M+H]<sup>+</sup>

Stade a) : N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}acétamide



10

A une solution de 3 g de 1-(2-Chloro-pyridin-4-ylmethyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 4 dans 60 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous  
 15 argon, 0,96 g d'acetamide, 0,45 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (Xantphos), 0,146 g d'acétate de palladium et 7,4 g de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 5 heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Le  
 20 résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (60/40 en volumes) pour donner 1,5 g de N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

92

[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}acétamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

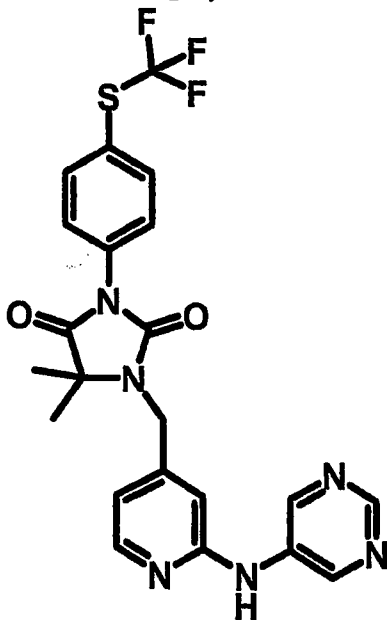
Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 2,07 (s, 3H); 4,63 (s, 2H); 7,15 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (s large, 1H); 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 10,5 (s large, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=485 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=483 [M-H]<sup>-</sup>

10

Exemple 14: 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



15

Stade c) : 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,2 g de 1-{[2-(aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-

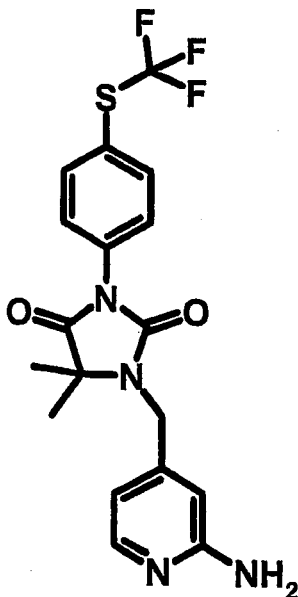
20 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) ci-dessous dans 5 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,1 g de 5-

bromopyrimidine, 0,025 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (Xantphos), 0,01 g d'acétate de palladium et 0,55 g de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 15 heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque (93/6/1 en volumes) pour donner 0.02 g de 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,59 (s, 2H); 6,90 (s large, 1H); 6,92 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,13 (s, 2H); 9,40 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=489 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=487 [M-H]<sup>-</sup>

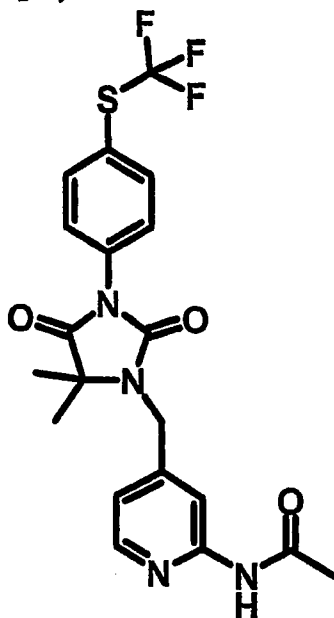
20 Stade b) : 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



94

A une solution de 1,54 g de N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}acétamide obtenu au stade a) ci-dessous dans 25 mL de méthanol sont ajoutés 0,68 mL  
5 d'une solution d'hydroxyde de sodium à 30% dans l'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 8 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol  
10 (98/2 en volumes) pour donner 0.77 g de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :  
Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,40 (s, 6H); 4,44 (s, 2H);  
15 5,88 (s large, 2H); 6,42 (s large, 1H); 6,50 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H) .  
Spectre de Masse (ES) : m/z=411 [M+H]<sup>+</sup>

20 Stade a) : N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}acétamide



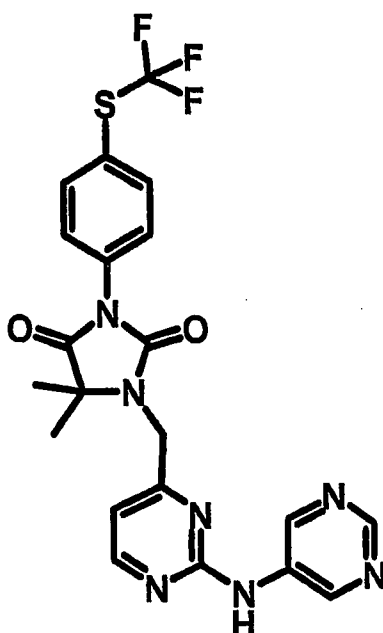
A une solution de 3 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
 obtenu au stade d) de l'exemple 1 dans 60 mL de dioxanne  
 5 sont ajoutés successivement sous argon, 1,03 g  
 d'acetamide, 0,484 g de 9,9-diméthyl-4,5-  
 bis(diphenylphosphino)xanthene (Xantphos), 0,156 g  
 d'acétate de palladium et 7,96 g de carbonate de césium.  
 Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 5  
 10 heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Le  
 résidu est purifié par chromatographie sur colonne de  
 silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de  
 cyclohexane (50/50 en volumes) pour donner 2,85 g de N-  
 {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 15 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 yl)méthyl]pyridin-2-yl}acétamide dont les  
 caractéristiques sont les suivantes :  
 Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,41 (s, 6H); 2,09 (s, 3H);  
 4,63 (s, 2H); 7,13 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d,  
 20 J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (s large,  
 1H); 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,5 (s large, 1H).  
 Spectre de Masse (ES) : m/z=453 [M+H]<sup>+</sup>  
 m/z=451 [M-H]<sup>-</sup>

25

Exemple 15: 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-  
 ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

96

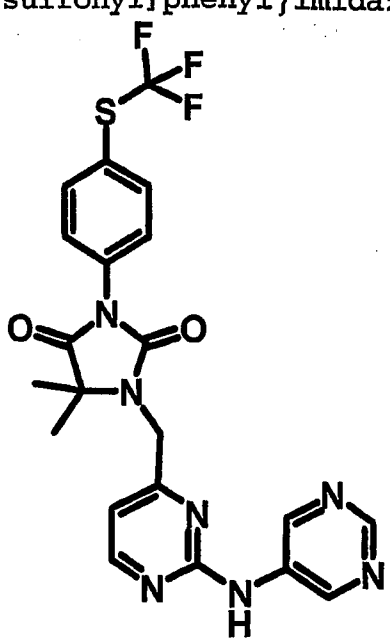
85



- A une solution de 0,13 g de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- 5 obtenu au stade g) de l'exemple 10 dans 10 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,075 g de 5-bromopyrimidine, 0,02 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (Xantphos), 0,007 g d'acétate de palladium et 0,39 g de carbonate de césium.
- 10 Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 15 heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) pour donner 0.043 g de 5,5-
- 15 diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,64 (s, 2H);
- 20 7,06 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,71 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,52 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,76 (s, 1H); 9,18 (s, 2H); 10,0 (s, 1H).
- Spectre de Masse (ES) :  $m/z=490$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

m/z=488 [M-H]<sup>-</sup>

Exemple 16: 5,5-diméthyl-1-{ [2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione



A une solution de 0,36 g de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-  
 10 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade g) de l'exemple 10 dans 20 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,19 g de 5-bromopyrimidine, 0,055 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthene (Xantphos), 0,018 g  
 15 d'acétate de palladium et 1 g de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 15 heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de  
 20 méthanol (98/2 en volumes) pour donner 0.16 g de 5,5-diméthyl-1-{ [2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-

98

87

[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
dont les caractéristiques sont les suivantes :

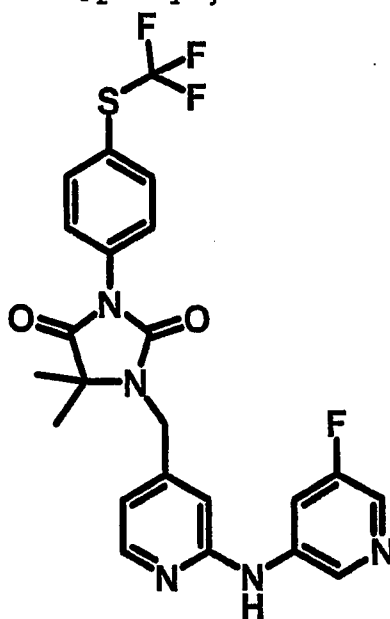
Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,48 (s, 6H); 4,67 (s, 2H);  
7,10 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,08 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,30  
5 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,52 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,76 (s,  
1H); 9,19 (s, 2H); 10,0 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=522$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=520$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

10

**Exemple 17:** 1-({2-[(5-fluoropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-  
yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



15 A une solution de 0,2 g de 1-[(2-aminopyridin-4-  
yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
obtenu au stade b) de l'exemple 14 dans 5 mL de dioxanne  
sont ajoutés successivement sous argon, 0,087 g de 5-  
20 bromo-3-fluoropyridine, 0,025 g de 9,9-diméthyl-4,5-  
bis(diphenylphosphino)xanthene (Xantphos), 0,010 g  
d'acétate de palladium et 0,7 g de carbonate de césium.  
Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 3,5  
heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Le

99

résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un gradient d'acétone dans le dichlorométhane pour donner 0.17 g de 1-({2-[(5-fluoropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-

5 diméthyl-3-{4-

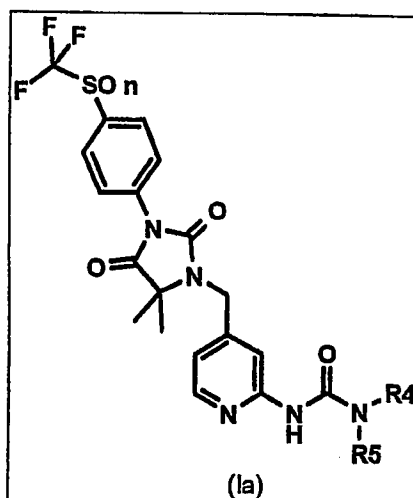
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,59 (s, 2H); 6,90 (s large, 1H); 6,92 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,38 (td, J = 2,5 et 12,5 Hz, 1H); 8,50 (t, J = 2,5 Hz, 1H); 9,55 (m large, 1H) .

Spectre de Masse (ES) : m/z=506 [M+H]<sup>+</sup>

15

La présente invention comprend notamment les produits de formule (I) appartenant à la formule (Ia) suivante :



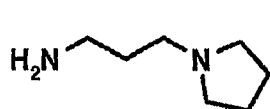
dans laquelle n et NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ont les significations indiquées ci-dessus.

Les produits de formule (Ia) peuvent notamment être préparés comme indiqué sur le schéma général 3 en deux stades (composés Z et AA).

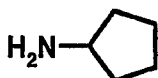
100

Les produits de formule (Ia) telle que définie ci-dessus dans lesquels le radical NR4R5 a les valeurs indiquées ci-dessus numérotées en ex 18 à ex 40 correspondent respectivement aux exemples 18 à 403 qui appartiennent à la présente invention : la préparation du produit de l'exemple 18 est décrite ci-après et les produits des exemples 19 à 43 sont préparés comme indiqué pour le produit de l'exemple 18 en remplaçant au stade B) la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par l'intermédiaire correspondant approprié de formule HNR4R5.

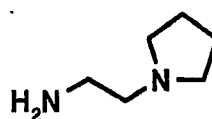
Des exemples de produits ayant différents radicaux NR4R5 selon la présente invention sont indiqués ci-après :



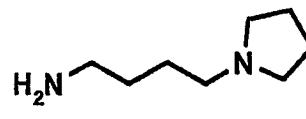
ex 18



ex 19



ex 20



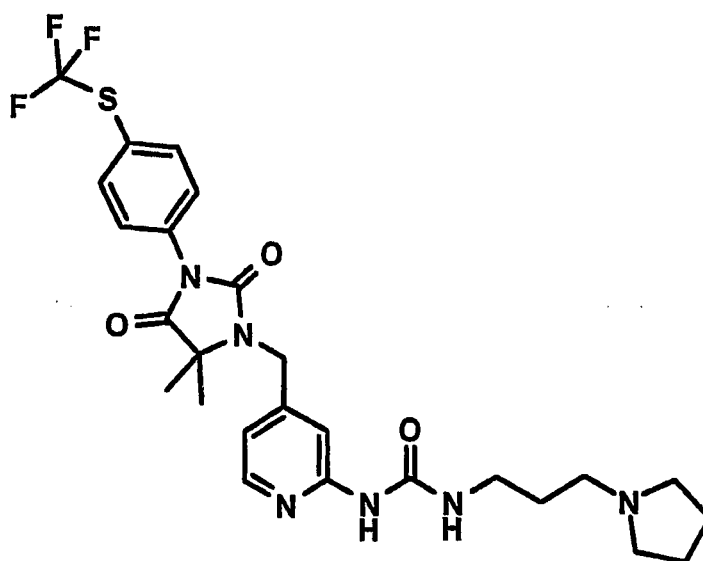
ex 21

15

Exemple 18 : 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)urée

Stade b : 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)urée

20

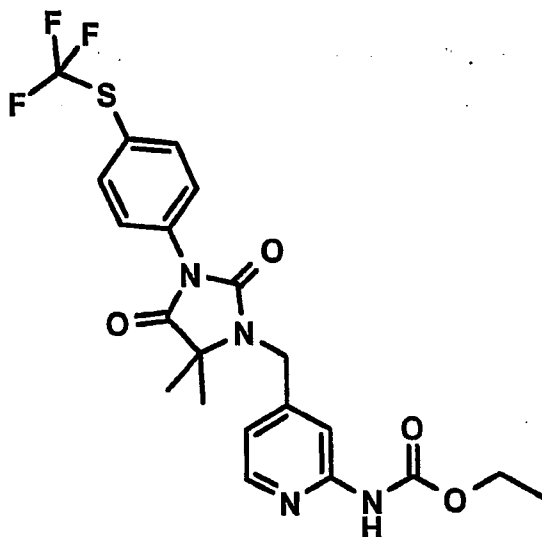


A une solution de 0.15 g de {{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}carbamate d'éthyle obtenu au stade  
 5 a) ci-dessous dans 2 mL de N-méthyl pyrrolidinone sont ajoutés 0.316 mL de 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine. La solution est chauffée à 130°C au micro-onde pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec 10 mL d'eau distillée et extrait avec 3 fois 30 mL  
 10 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographies sur colonne de silice (en éluant avec un gradient de dichlorométhane et un mélange de méthanol et d'ammoniaque 85/15 en volume) pour donner  
 15 0.072 g de 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,61 (m, 2H);  
 20 1,67 (m, 4H); 2,41 (m, 6H); 3,20 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,94 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,32 (s large, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,27 (m, 1H); 9,11 (s, 1H) .

25 Spectre de Masse (ES) : m/z=565, [M+H]<sup>+</sup> pic de base

Stade a) : {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
5 yl)méthyl]pyridin-2-yl}carbamate d'éthyle



A une solution de 4.3 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
10 obtenu au stade d) de l'exemple 1 dans 105 mL de dioxane  
sont ajouté successivement sous argon, 1.36 g de  
carbamate d'éthyle, 12.38 g carbonate de césium, 0.22 g  
d'acétate de palladium et 0.58 g de 9,9-diméthyl-4,5-  
bis(diphénylphosphino)xanthène. Le mélange réactionnel  
15 est chauffé au reflux pendant 2 heures, filtré et  
concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré  
avec de l'éther diéthylique pour donner 3.56 de {4-  
[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
20 yl)méthyl]pyridin-2-yl}carbamate d'éthyle dont les  
caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,42 (s, 6H); 4,14 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,62 (s, 2H); 7,09 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H);

7,86 (m, 3H); 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,1 (s large, 1H).

Spectre de Masse (IE) : m/z=482 M+. pic de base

m/z=467 (M -CH<sub>3</sub>)+

5

m/z=410 (M -CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>+</sub>.

Exemple 19 : 1-cyclopentyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-

10 yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la cyclopentylamine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, en chauffant pendant 2 heures à 140°C,

15 pour donner 97 mg de 1-cyclopentyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-

yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,39 (m partiellement masqué, 2H); 1,42 (s, 6H); de 1,50 à 1,72 (m, 4 H); 1,86 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,36 (s large, 1H); 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,20 (d

25 large, J = 7,5 Hz, 1H); 9,02 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/Z= 522 [M+H]<sup>+</sup>

m/Z= = 520; [M-H]<sup>-</sup>

30 Exemple 20 : 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-

yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)urée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N-(2-

35 aminoéthyl) pyrrolidine pour donner 93 mg de 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

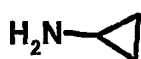
104

[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)urée  
dont les caractéristiques sont les suivantes :

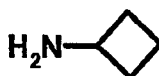
- Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,69 (m, 4H);  
5 2,47 (m, 4H); 2,52 (t partiellement masqué, J = 6,5 Hz, 2H); 3,27 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,36 (s large, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,25 (m large, 1H); 9,17 (s, 1H) .
- 10 Spectre de Masse (ES) : m/z=551 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=411; [MH -C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>  
m/z=141; C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> pic de base

- 15 Exemple 21 : 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)urée  
A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la 1-  
20 (4aminobutyl)pyrrolidine pour donner 100 mg de 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)urée  
dont les caractéristiques sont les suivantes :

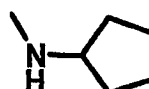
- 25 Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,47 (m, 4H); 1,65 (m, 4H); 2,38 (m, 6H); 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,95 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,32 (s large, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,26 (m large, 1H);  
30 9,12 (s, 1H) .
- Spectre de Masse (ES) : m/z=579 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=290; [M+2H]<sup>2+/2</sup> pic de base



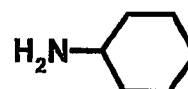
ex 22



ex 23



ex 24



ex 25

**Exemple 22** : 1-cyclopropyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée

5 A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la cyclopropylamine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, en chauffant pendant 2 heures à 140°C, pour donner 110 mg de 1-cyclopropyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-

10 2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H 400 MHz : 0,44 (m, 2H); 0,66 (m, 2H); 1,42 (s, 6H); 2,60 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,95 (dd, J = 1,5 Hz, 1H); 7,37 (s large, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,23 (m large, 1H); 9,06 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=494 [M+H]<sup>+</sup>  
 20 m/z=492; [M-H]<sup>-</sup>  
 m/z=538; MH<sup>-</sup> + HCO<sub>2</sub>H  
 m/z=409 [M+H]<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>NO

25 **Exemple 23** : 1-cyclobutyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la cyclobutylamine et la N-méthylpyrrolidinone par le méthanol, pour donner 50 mg de 1-cyclobutyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-

106

yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN <sup>1</sup>H 400 MHz : 1,42 (s, 6H); de 1,55 à 1,70 (m, 2H); de 1,81 à 1,94 (m, 2H); de 2,18 à 2,27 (m, 2H);  
5 4,18 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 6,96 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,37 (s large, 1H); 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,36 (d large, J = 7,5 Hz, 1H); 9,06 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=508 [M+H]<sup>+</sup>

10

m/z=506; [M-H]<sup>-</sup>

Exemple 24 : 1-cyclopentyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-1-méthylurée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N-méthylcyclopentylamine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, pour donner 56 mg de 1-cyclopentyl-

20 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-1-méthylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,41 (s, 6H); de 1,45 à 1,80  
25 (m, 8H); 2,81 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 4,61 (m, 1H); 7,01 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (m, 3H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,73 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=536 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=534 [M-H]<sup>-</sup>

30

Exemple 25 : 1-cyclohexyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée

35 A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la

cyclohexylamine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, pour donner 90 mg de 1-cyclohexyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-

5 yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : De 1,16 à 1,39 (m, 5H); 1,42 (s, 6H); 1,53 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 3,56 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 10 7,33 (s large, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,23 (d large, J = 7,5 Hz, 1H); 9,06 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=536 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=534; [M-H]<sup>-</sup>

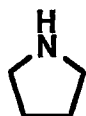
15 MH<sup>-</sup> + HCO<sub>2</sub>H = 580-



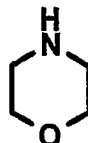
ex 26



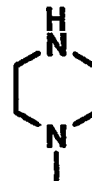
ex 27



ex 28



ex 29



ex 30

Exemple 26 : N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}aziridine-1-carboxamide

Exemple 27 : N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}azétidine-1-carboxamide

25 A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par l'azétidine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, pour donner 65 mg de N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

30 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}azétidine-1-carboxamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

108

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 2,15 (m, 2H); 3,98 (t,  $J = 7,5$  Hz, 4H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,95 (s large, 1H); 8,16 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,97 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=494$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 $[\text{M}-\text{H}]^- = 492-$   $m/z=492$ ;  $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 Exemple 28 : N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
yl)méthyl]pyridin-2-yl}pyrrolidine-1-carboxamide  
A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en  
remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la  
15 pyrrolidine pour donner 40 mg de N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-  
dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
yl)méthyl]pyridin-2-yl}pyrrolidine-1-carboxamide dont les  
caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,83 (m, 4H);  
20 3,39 (m, 4H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (dd,  $J = 1,5$  et 5,0 Hz,  
1H); 7,67 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H);  
7,96 (s large, 1H); 8,16 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 8,60 (s,  
1H).

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=508$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Exemple 29 : N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
yl)méthyl]pyridin-2-yl}morpholine-4-carboxamide  
30 A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en  
remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la  
morpholine et la N-méthylpyrrolidinone par le  
tétrahydrofuranne, pour donner 84 mg de N-{4-[(5,5-  
diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
35 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
yl)méthyl]pyridin-2-yl}morpholine-4-carboxamide dont les

caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 3,45 (m, 4H); 3,58 (m, 4H); 4,60 (s, 2H); 7,03 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,84 (s large, 1H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,19 (s, 1H)

Spectre de Masse (ES) : m/z= 524 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z= 522; [M-H]<sup>-</sup>

10

**Exemple 30 :** N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-4-méthylpipérazine-1-carboxamide

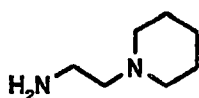
A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N-méthylpiperazine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, pour donner 50 mg de N-{4-[(5,5-

diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-4-méthylpipérazine-1-carboxamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

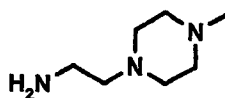
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,41 (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 2,29 (m, 4H); 3,45 (m, 4H); 4,59 (s, 2H); 7,02 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,82 (s large, 1H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,12 (s, 1H)

Spectre de Masse (ES) : m/z=537 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=535; [M-H]<sup>-</sup>  
m/z=437 [M+H]<sup>+</sup> - C5H11N2

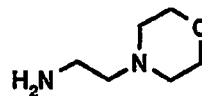
30



ex 31



ex 32



ex 33

110

**Exemple 31 :** 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(2-pipéridin-1-yléthyl)urée

- 5 A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la 1-(2-aminoéthyl)pipéridine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, pour donner 88 mg de 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-
- 10 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(2-pipéridin-1-yléthyl)urée dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : De 1,35 à 1,55 (m, 6H); 1,42 (s, 6H); 2,36 (m, 6H); 3,26 (m partiellement masqué, 2H);
- 15 4,58 (s, 2H); 6,94 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,30 (s large, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,42 (m large, 1H); 9,20 (s, 1H).
- Spectre de Masse (ES) : m/z= 565 [M+H]<sup>+</sup>
- 20 m/z=563; [M-H]<sup>-</sup>

- Exemple 32 :** 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-
- 25 yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée
- A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la 1-(2-aminoéthyl)-4-méthyl pipérazine et la N-
- 30 méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, pour donner 60 mg de 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée dont les caractéristiques sont les
- 35 suivantes :
- Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); de 2,35 à 2,42

(m, 6H); 3,27 (m partiellement masqué, 2H); 3,59 (m, 4H); 4,58 (s, 2H); 6,95 (dd,  $J = 1,5$  et  $5,5$  Hz, 1H); 7,30 (s large, 1H); 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,12 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,44 (m large, 1H); 9,21 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=567$   $[M+H]^+$

**Exemple 33 :** 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
10 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée  
A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en  
remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la 1-(2-  
aminoéthyl)morpholine et la N-méthylpyrrolidinone par le  
15 tétrahydrofuranne, pour donner 110 mg de 1-{4-[(5,5-  
diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée  
dont les caractéristiques sont les suivantes :

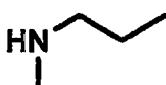
20 Spectre RMN  $^1H$  à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); de  
2,25 à 2,44 (m, 10H); 3,26 (m partiellement masqué, 2H);  
4,57 (s, 2H); 6,95 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,29 (s  
large, 1H); 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$   
Hz, 2H); 8,11 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,44 (m large, 1H);  
25 9,20 (s, 1H)

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=580$   $[M+H]^+$

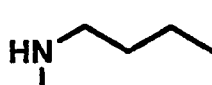
30



ex 34



ex 35



ex 36



ex 37

(12)

**Exemple 34 :** 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-1-éthyl-1-méthylurée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N-éthyl méthylamine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, pour donner 101 mg de 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-1-éthyl-1-méthylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,42 (s, 6H); 2,94 (s, 3H); 3,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,02 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (s masqué, 1H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,72 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=496 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=494; [M-H]<sup>-</sup>

20

**Exemple 35 :** 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-1-méthyl-1-propylurée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N-méthyl-N-propylamine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, pour donner 100 mg de 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-1-méthyl-1-propylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,41 (s, 6H); 1,51 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,28 (m masqué, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (dd, J = 1,5 Hz et 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (s masqué, 1H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,72 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=510$   $[M+H]^+$   
 $m/z=510$ ;  $[M-H]^-$

5 Exemple 36 : 1-butyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 yl)méthyl]pyridin-2-yl}-1-méthylurée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en  
 remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N-  
 10 méthyl-N-butylamine pour donner 40 mg de 1-butyl-3-{4-  
 [(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 yl)méthyl]pyridin-2-yl}-1-méthylurée dont les  
 caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectre RMN  $^1H$  à 400 MHz : 0,89 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,27  
 (m, 2H); 1,42 (s, 6H); 1,47 (m, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,30  
 (m masqué, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (d large,  $J = 5,5$  Hz,  
 1H); 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H);  
 7,86 (s, 1H); 8,17 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,72 (t large,  $J$   
 20 = 6,5 Hz, 1H).

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=524$   $[M+H]^+$   
 $m/z=522$ ;  $[M-H]^-$

25 Exemple 37 : 1-butyl-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en  
 remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N-  
 30 butylamine pour donner 40 mg de 1-butyl-3-{4-[(5,5-  
 diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
 yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les caractéristiques  
 sont les suivantes :

35 Spectre RMN  $^1H$  à 400 MHz : 0,90 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,31  
 (m, 2H); 1,42 (s, 6H); 1,44 (m, 2H); 3,17 (q,  $J = 7,0$  Hz,

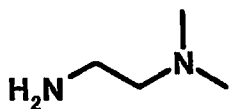
114

103

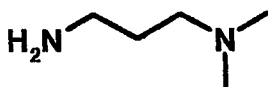
2H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s large, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,25 (t large, J = 7,0 Hz, 1H); 9,11 (s, 1H).

5 Spectre de Masse (ES) : m/z=510 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=508; [M - H] -

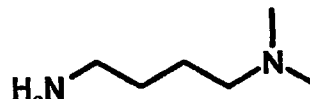
10



ex 38



ex 39



ex 40

Exemple 38 : 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

15 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N,N-diméthyléthylènediamine et la N-méthylpyrrolidinone par le tétrahydrofuranne, pour donner 54 mg de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 2,17 (s, 6H); 2,34 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,24 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,37 (s large, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,17 (t large, J = 6,5 Hz, 1H); 30 9,17 (s, 1H)

Spectre de Masse (ES) : m/z=525 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=523; [M-H] -

115

**Exemple 39 :** 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
5 yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine pour donner 106 mg de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-  
10 {4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,59 (m, 2H); 2,12 (s, 6H); 2,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,18 (q, J = 6,5  
15 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,95 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s, large, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,31 (t large, J = 6,5 Hz, 1H); 9,13 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=539 [M+H]<sup>+</sup>  
20 m/z=537 [M-H]<sup>-</sup>

**Exemple 40 :** 1-[4-(diméthylamino)butyl]-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
25 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée

A été préparé comme au stade b) de l'exemple 18 en remplaçant la 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamine par la N,N-diméthylaminobutylamine et la N-méthylpyrrolidinone par  
30 le tétrahydrofuranne, pour donner 60 mg de 1-[4-(diméthylamino)butyl]-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les caractéristiques  
35 sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : De 1,36 à 1,50 (m, 4H); 1,42

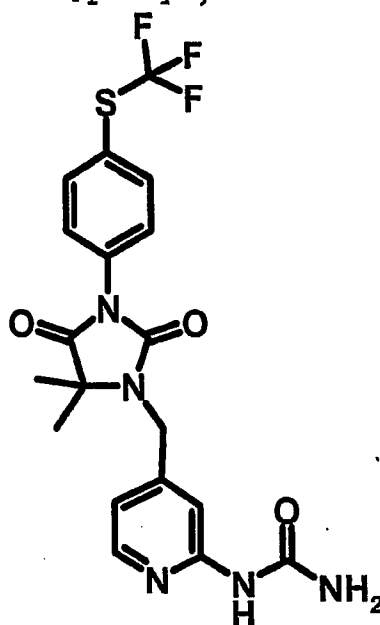
1/6

(s, 6H); 2,10 (s, 6H); 2,19 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s large, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,26 (t 5 large, J = 6,5 Hz, 1H); 9,12 (s, 1H)

Spectre de Masse (ES) : m/z=553 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=551; [M-H]<sup>-</sup>

- 10 **Exemple 40A** : 1-({2-[(5-fluoropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



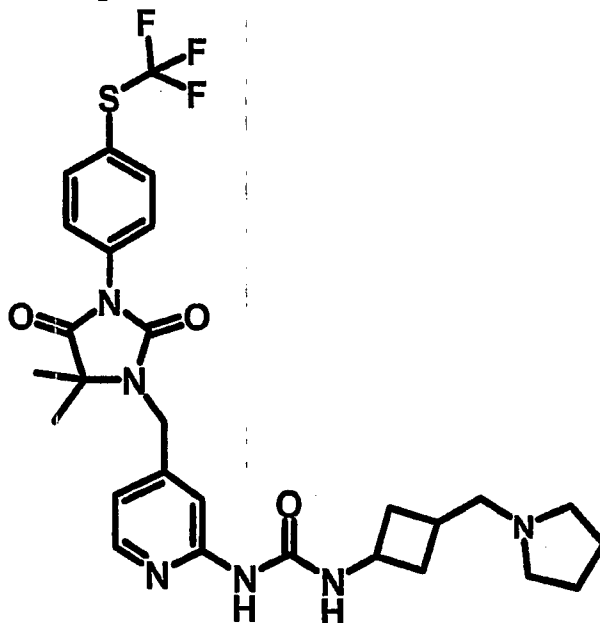
- Le produit été préparé en utilisant la méthode générale  
15 de l'Exemple 18 stade b) ci-dessus en remplaçant la 3-pyrrolidin-1-yl-propylamine et la N-méthylpyrrolidinone par une solution 7N d'ammoniac dans le methanol. Le 1-({2-[(5-fluoropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-  
20 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione est obtenu sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :  
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 4,58 (s, 2H);

6,95 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,07 (m très étalé, 2H);  
7,38 (s large, 1H); 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J$   
 $= 8,5$  Hz, 2H); 8,12 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,08 (s, 1H)

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=454$   $[M+H]^+$

5  $m/z=452$ ;  $[M-H]^-$

Exemple 40B : 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
10 yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-[3-(pyrrolidin-1-  
ylméthyl)cyclobutyl]urée



Stade c) : 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
15 yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-[3-(pyrrolidin-1-  
ylméthyl)cyclobutyl]urée

A une solution de 22 mg de méthanesulfonate de {3-[(4-  
[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
20 yl)méthyl]pyridin-2-yl}carbamoyl)amino]cyclobutyl}méthyle  
obtenu au stade b) ci-dessous dans 0,8 mL de  
tétrahydrofurane sont ajoutés 15  $\mu$ L de pyrrolidine. Le  
mélange réactionnel est chauffé au microonde à 130°C

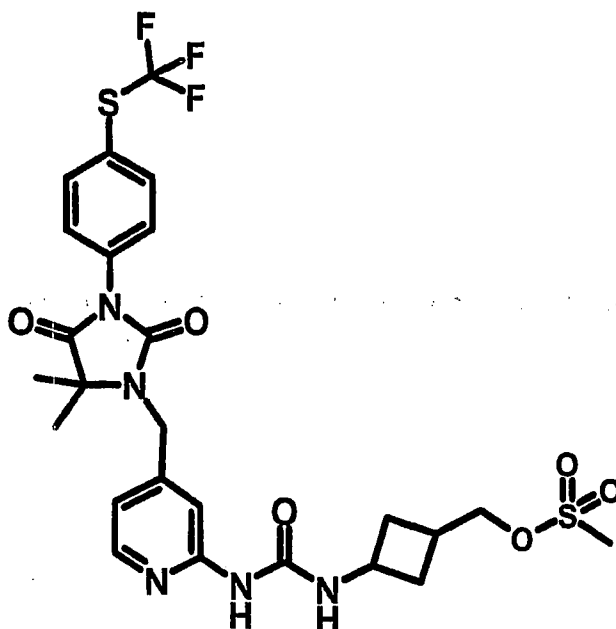
pendant 1 heure puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 7 mg de 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

5 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)méthyl)cyclobutyl]urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz (mélange 60% - 40% d'isomères  
10 Cis et Trans) : 1,42 (s, 6H); 1,52 (m, 1H); 1,65 (m, 4H);  
de 1,95 à 2,57 (m partiellement masqué, 10H); 4,03 (m,  
0,6H); 4,22 (m, 0,4H); 4,57 (s, 2H); 6,96 (d large, J =  
5,5 Hz, 1H); 7,37 (s large, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz,  
2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,13 (m, 1H); 8,24 (s,  
15 1H); 8,27 (m large, 0,6H); 8,38 (m large, 0,4H); 9,02 (s,  
0,6H); 9,04 (s, 0,4H).

Spectre de Masse : m/z=591 [M+H]<sup>+</sup>

Stade b) : méthanesulfonate de {3-[(4-[(5,5-diméthyl-  
20 2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
yl)méthyl]pyridin-2-  
yl}carbamoyl)amino]cyclobutyl)méthyle.



A une solution de 120 mg de 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-[3-(hydroxyméthyl)cyclobutyl]urée obtenu au stade a) ci-dessous dans 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement, sous argon à 0°C, 2,7 mg de 4-N,N-diméthylamino pyridine, 46µL de triéthylamine et 26µL de chlorure d'acide méthane sulfonique. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 heure à cette température, puis le bain de glace est retiré et 20 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont ajoutés et la phase aqueuse extraite avec 2 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane (90/10 en volumes) pour donner 95 mg de méthanesulfonate de {3-[(4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-

120

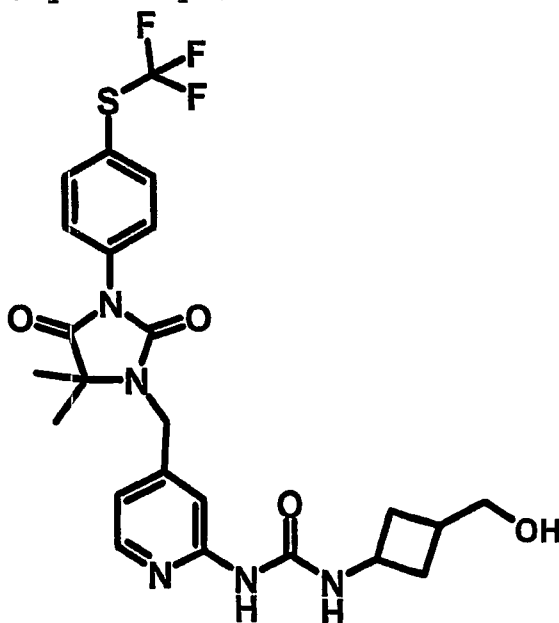
yl)méthyl]pyridin-2-yl}carbamoyl)amino]cyclobutyl}méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz (mélange 60% - 40% d'isomères Cis et Trans): 1,41 (s, 6H); de 1,65 à 2,43 (m, 5H); 3,18  
 5 (s, 1,8H); 3,20 (s, 1,2H); 4,12 (m, 0,6H); 4,20 (d, J = 6,0 Hz, 0,4H); 4,29 (d, J = 6,0 Hz, 0,4H); 4,32 (m, 0,4H); 4,59 (s, 2H); 6,98 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,35 (s large, 0,4H); 7,38 (s large, 0,6H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,14 (m, 1H); 8,32 (d  
 10 large, J = 8,0 Hz, 0,6H); 8,48 (d large, J = 0,4H); 9,09 (s, 0,6H); 9,11 (s, 0,4H) .

Spectre de Masse : m/z=616  $[\text{M}+\text{H}]^+$

m/z=614  $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 15 Stade a) : 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-{3-(hydroxyméthyl)cyclobutyl}urée



- 20 A une solution de 650 mg de {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}carbamate d'éthyle obtenu au stade a) de l'exemple 18 dans 3 mL de tétrahydrofurane sont

ajoutés 409 mg de (3-Amino-cyclobutyl)-méthanol obtenu d'après la référence de la littérature : Maruyama, T. et Coll. Chem. Pharm. Bull. (1990), 38(10), p2719-2725. Le mélange réactionnel est chauffé au microonde à 130°C pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par HPLC (colonne C18 phase inverse, élution avec un gradient eau/acétonitrile contenant 0.1% d'acide formique) pour donner 122 mg de 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

10 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-[3-(hydroxyméthyl)cyclobutyl]urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz (mélange 60% - 40% d'isomères cis-trans) : 1,42 (s, 6H); 1,62 (m, 1H); de 1,85 à 2,32 (m, 4H); de 3,30 à 3,47 (m partiellement masqué, 2H); 4,04 (m, 0,6H); 4,21 (m, 0,4H); 4,49 (t, J = 5,5 Hz, 0,6H); 4,56 (t, J = 5,5 Hz, 0,4H); 4,58 (s, 2H); 6,96 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,35 (s large, 0,4H); 7,39 (s large, 0,6H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,14 (m, 1H); 8,21 (d large, J = 8,0 Hz, 0,6H); 8,39 (d large, J = 8,0 Hz, 0,4H); 9,00 (s, 0,6H); 9,04 (s, 0,4H).

Spectre de Masse : m/z = 538 [M+H]<sup>+</sup>

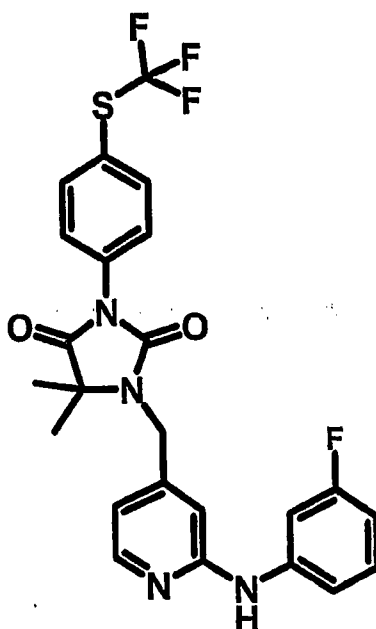
25 m/z = 536 [M-H]<sup>-</sup>

Exemple 40C : 1-({2-[(3-fluorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-

30 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

1722

111

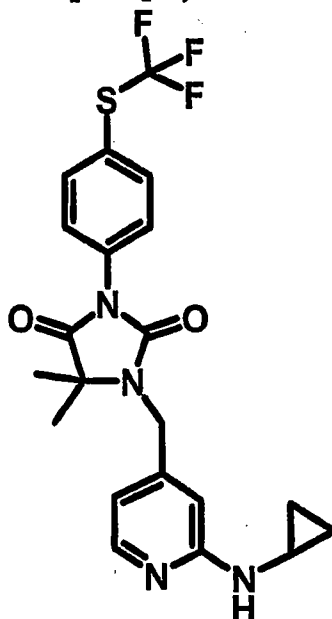


- A une solution de 520 mg de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- 5 obtenu au stade d) de l'exemple 1 dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 27 mg de diacétate de palladium, 84 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 1,5 g de carbonate de césium et de 269 mg de 3-fluoroaniline.
- 10 Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 1,5 heure puis filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (70/30
- 15 en volumes) pour donner 404 mg de 1-({2-[(3-fluorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 4,57 (s, 2H);
- 20 6,66 (m, 1H); 6,85 (m, 2H); de 7,20 à 7,31 (m, 2H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,83 (td, J = 1,5 et 12,0 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,25 (s, 1H).

123

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=505$   $[M+H]^+$

Exemple 40D : 1-{[2-(cyclopropylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



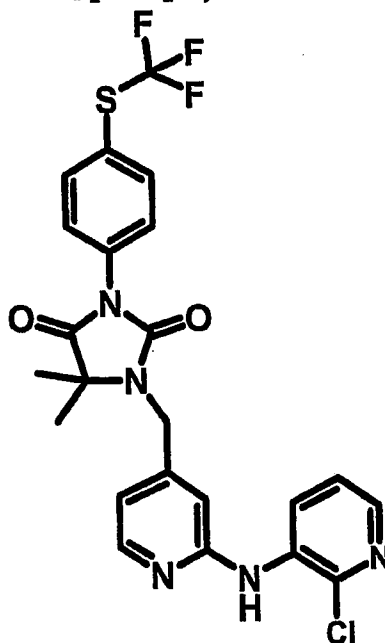
700 mg de 1-{[2-chloropyridin-4-yl]méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade d) de l'exemple 1 et 1,6 mL de cyclopropylamine sont chauffés au microonde à 150°C pendant 12 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) pour donner 65 mg de 1-{[2-(cyclopropylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN  $^1H$  à 400 MHz : 0,40 (m, 2H); 0,68 (m, 2H); 1,41 (s, 6H); 2,50 (m masqué, 1H); 4,49 (s, 2H); 6,58 (m, 2H); 6,70 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,92 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H).

124

Spectre de masse (ES) :  $m/z=451$   $[M+H]^+$

Exemple 40E : 1-({2-[(2-chloropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-  
5 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



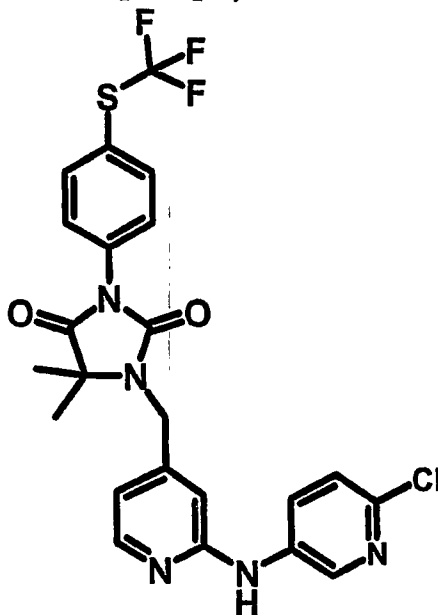
A une solution de 600 mg de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
10 obtenu au stade b) de l'exemple 14 dans 50 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 33 mg de diacétate de palladium, 100 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 1,81 g de carbonate de césium et de 0,42 g de 2-chloro-3-  
15 iodopyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 5 heures puis filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en  
20 volumes) pour donner 0,47 g de 1-({2-[(2-chloropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

(25)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,46 (s, 6H); 4,58 (s, 2H); 6,90 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,12 (s large, 1H); 7,35 (dd,  $J = 5,5$  et 8,5 Hz, 1H); 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,00 (dd,  $J = 2,0$  et 5,5 Hz, 1H); 8,10 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,56 (dd,  $J = 2,0$  et 8,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (ES) :  $m/z=522$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 $m/z=520$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 10 **Exemple 40F** : 1-({2-[(6-chloropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



- A une solution de 400 mg de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 14 dans 30 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 22 mg de diacétate de palladium, 67 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 1,2 g de carbonate de césium et de 0,28 g de 2-chloro-5-iodopyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 3 heures puis filtré et le filtrat est concentré

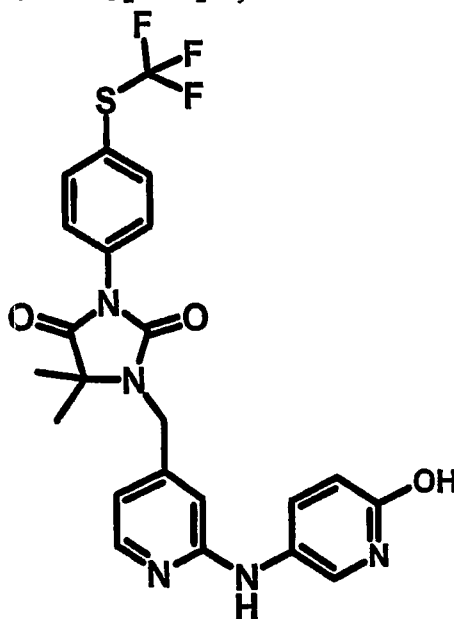
126

sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) pour donner 0,38 g de 1-({2-[(6-chloropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-  
5 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 4,59 (s, 2H); 6,86 (s large, 1H); 6,89 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,38  
10 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,14 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,27 (dd,  $J = 2,5$  et 8,5 Hz, 1H); 8,64 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 9,38 (s, 1H) .

15 Spectre de masse (ES) :  $m/z=522$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 40G : 1-({2-[(6-hydroxypyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



20

A une solution de 500 mg de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade d) de l'exemple 1 dans 15 mL de dioxanne

sont ajoutés successivement sous argon, 52 mg de diacétate de palladium, 160 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 1,74 g de carbonate de césium et de 320 mg de 5-amino-2-  
5 hydroxypyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures puis filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en  
10 volumes) pour donner 11 mg de 1-({2-[(6-hydroxypyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

dont les caractéristiques sont les suivantes :

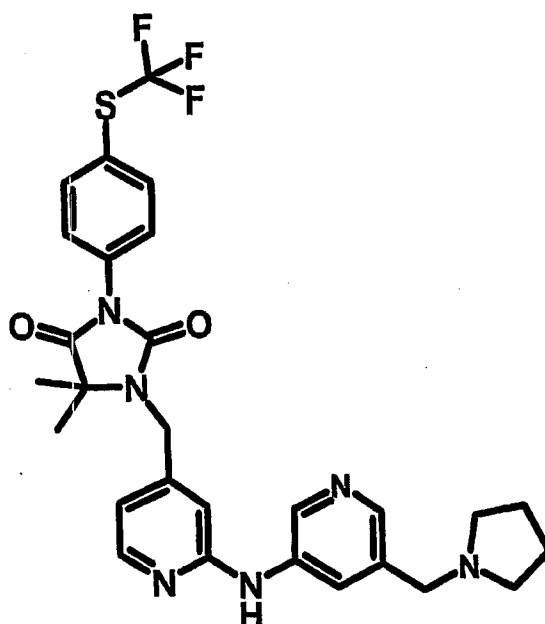
Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,58 (s, 2H);  
15 6,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 6,80 (m, 2H); 7,48 (d large, J = 10,0 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (m, 3H); 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 9,00 (m étalé, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=504 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=502 [M-H]<sup>-</sup>

20

Exemple 40H : 5,5-diméthyl-1-[(2-{[5-(pyrrolidin-1-yl)méthyl]pyridin-3-yl}amino)pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

128

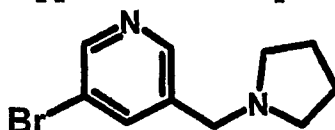


Stade b) : 5,5-diméthyl-1-[(2-{[5-(pyrrolidin-1-ylméthyl)pyridin-3-yl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

- 5 A une solution de 360 mg de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 14 dans 25 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 29 mg de
- 10 diacétate de palladium, 61 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 1,1 g de carbonate de césium et de 0,25 g de 3-Bromo-5-pyrrolidin-1-ylméthyl-pyridine obtenu au stade a) ci-dessous. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux
- 15 pendant 5 heures puis filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (96/4 en volumes) pour donner 56 mg de 5,5-diméthyl-1-[(2-{[5-
- 20 (pyrrolidin-1-ylméthyl)pyridin-3-yl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 1,69 (m, 4H); 2,43 (m, 4H); 3,54 (s, 2H); 4,57 (s, 2H); 6,83 (m, 2H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,07 (t, J = 2,5 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,15 (s, 1H) .  
Spectre de masse (ES) : m/z=571 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=569 [M-H]<sup>-</sup>

Stade a) : 3-Bromo-5-pyrrolidin-1-ylméthyl-pyridine



10

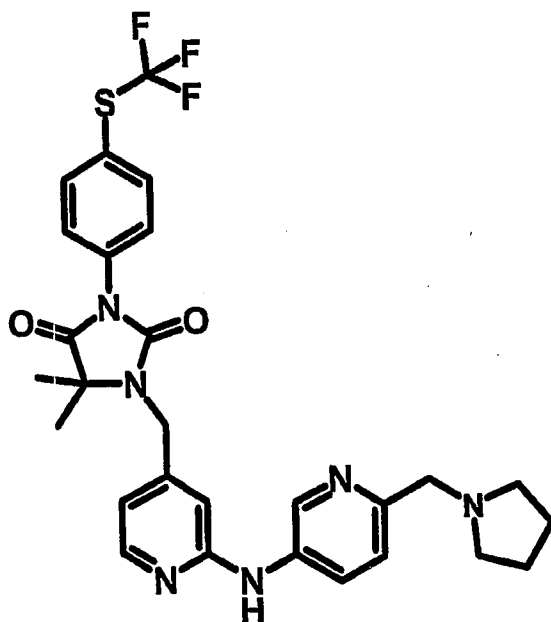
A une solution de 5-bromo-3-pyridine carboxaldéhyde dans 20 mL de dichloro-1,2-éthane sont ajouté successivement sous argon, 4,55 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,94 mL de pyrrolidine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures puis lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (80/20 en volumes) pour donner 1,4 g de 3-Bromo-5-pyrrolidin-1-ylméthyl-pyridine sous forme d'une huile jaune pâle.

Spectre de Masse (ES) : m/z=241 [M+H]<sup>+</sup>  
25 m/z=161 [M+H]<sup>+</sup> - Br ( pic de base )

Exemple 40I: 5,5-diméthyl-1-[(2-{[6-(pyrrolidin-1-ylméthyl)pyridin-3-yl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

30

130



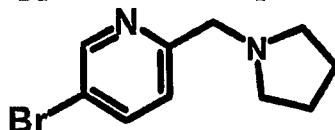
Stade b) : 5,5-diméthyl-1-[(2-{[6-(pyrrolidin-1-ylméthyl)pyridin-3-yl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

- 5 A une solution de 0,5 g de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 14 dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,32 g de 5-  
 10 Bromo-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridine obtenu au stade a) ci-dessous, 77 mg de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (Xantphos), 38 mg d'acétate de palladium et 1,75 g de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 6  
 15 heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (96/4 en volumes) pour donner 0.1 g de 5,5-diméthyl-1-[(2-{[6-(pyrrolidin-1-ylméthyl)pyridin-3-yl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-  
 20 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 1,70 (m, 4H); 2,46 (m, 4H); 3,60 (s, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,82 (m, 2H); 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,15 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,12 (s, 1H) .

Spectre de Masse (ES) : m/z=571 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=569 [M-H]<sup>-</sup>

10 Stade a): 5-Bromo-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridine



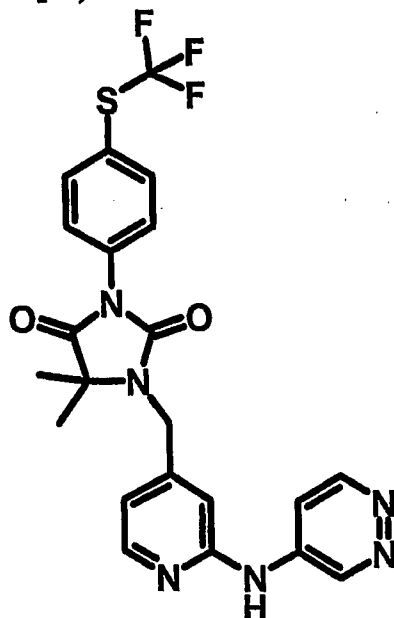
A une solution de 2 g de 5-bromo-2-formylpyridine dans 20 mL de dichloro-1,2-éthane sont ajoutés successivement sous argon, 4,55 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,94 mL de pyrrolidine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis dilué avec du dichlorométhane et la phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) pour donner 0.93 g de 5-bromo-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,70 (m, 4H); 2,48 (m, 4H); 3,69 (s, 2H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,99 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H) .

30 Spectre de Masse (ES) : m/z=241 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 40J: 1-[3-(azétidin-1-ylméthyl)cyclobutyl]-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée



A une solution de 0,6 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade d) de l'exemple 1 dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,2 g de 4-aminopyridazine, 1,73 g de carbonate de césium, 97 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos) et 62 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 5 heures, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) pour donner 50 mg de 1-[3-(azétidin-1-yl)méthyl]cyclobutyl]-3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

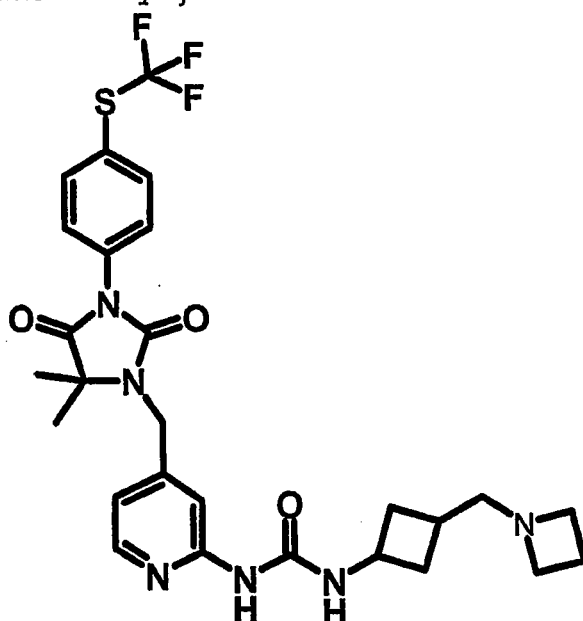
Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 4,61 (s, 2H); 6,99 (s large, 1H); 7,03 (dd,  $J = 1,5$  et 5,5 Hz, 1H); 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,12

(dd,  $J = 2,0$  et  $6,0$  Hz, 1H); 8,28 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,82 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 9,26 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 9,80 (s, 1H) .

Spectre de Masse (ES) :  $m/z=489$   $[M+H]^+$

5  $m/z=487$   $[M-H]^-$

**Exemple 40k:** 1-[3-(azétidin-1-ylméthyl)cyclobutyl]-3-{4-  
[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
10 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée



A une solution de 22 mg de méthanesulfonate de {3-[(4-  
[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-  
15 [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-  
yl)méthyl]pyridin-2-yl}carbamoyl)amino]cyclobutyl}méthyle  
obtenu au stade b) de l'exemple 40B dans 0,8 mL de  
tétrahydrofurane sont ajoutés 12 $\mu$ L d'azétidine. Le  
mélange réactionnel est chauffé au microonde à 130°C  
20 pendant 1 heure puis concentré sous pression réduite. Le  
résidu est purifié par HPLC (gradient eau-acétonitrile  
contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 4 mg de 1-  
[3-(azétidin-1-ylméthyl)cyclobutyl]-3-{4-[(5,5-diméthyl-

109

123

2,4-dioxo-3-{4-

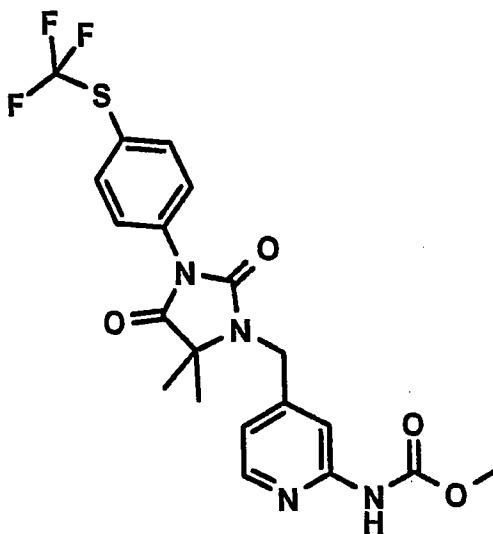
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-

yl)méthyl]pyridin-2-yl}urée dont les dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 LCMS : TR= 3,54 min; m/z=577 [M+H]<sup>+</sup>; m/z=575 [M-H]<sup>-</sup>Exemple 40L : {4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-

10 yl)méthyl]pyridin-2-yl}carbamate de méthyle



A une solution de 0,5 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-

[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione

15 obtenu au stade d) de l'exemple 1 dans 15 mL de dioxane sont ajouté successivement sous argon, 131 mg de carbamate de méthyle, 1,44 g de carbonate de césium, 26 mg d'acétate de palladium et 67 mg de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène. Le mélange réactionnel

20 est chauffé au reflux pendant 1 heure, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un gradient de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (de 100/0 à 80/20 en volumes) pour donner 243 mg de {4-[(5,5-

25 diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

135-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}carbamate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN : Spectre RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 3,67 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 7,09 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (m, 3H); 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,1 (s large, 1H) .

Spectre de Masse (IE) : m/z=467 M+. pic de base

10

#### Tests biologiques in vitro

##### A) Protocole expérimental pour le test kinase IGF-1R :

15 L'activité inhibitrice des composés sur IGF1R 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). Le domaine cytoplasmique humain d'IGF-1R a été cloné en fusion avec  
20 la glutathione S-transferase (GST) dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac-GST. La protéine est exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 80% d'homogénéité. Pour le test enzymatique, le composé à tester 10 mM en solution dans le DMSO est dilué par  
25 étapes 1/3 dans un tampon 50mM Hepes, pH 7.5, 5mM MnCl<sub>2</sub>, 50mM NaCl, 3% Glycerol, 0.025% Tween 20, Pour la mesure de l'inhibition, les dilutions successives du composé sont préincubées 30 min et 90 min en présence de 5 nM d'enzyme, la concentration finale de DMSO n'excédant pas  
30 1%. La réaction enzymatique est initiée pour avoir 120 µM d'ATP final et stoppée après 5 min par addition de tampon 100 mM Hepes, pH 7.0, contenant 0.4 M de fluorure de potassium, 133 mM EDTA, BSA 0.1%, 1' anticorps anti-GST marqué avec XL665 et 1' anticorps anti-phosphotyrosine  
35 conjugué au cryptate d'euprium Eu-K (Cis-Bio Int.). Les caractéristiques des deux fluorophores, XL-665 and Eu-K, 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 IGF-1R. Le signal de longue  
5 durée spécifique de XL-665 est mesuré dans un compteur de plaques GENios Pro TECAN. L'inhibition de l'autophosphorylation de IGF-1R au temps 30 min et 90 min avec les composés testés de l'invention sont calculés par rapport à un contrôle 1% DMSO, dont l'activité est  
10 mesurée en l'absence de composé. Une courbe représentant le % d'inhibition en fonction du log de la concentration est établie pour déterminer la concentration correspondante à 50% d'inhibition ( $IC_{50}$ ).

15 B) Mesure de l'autophosphorylation d'IGF-1R dans les cellules MCF7 après stimulation par IGF-1

Culture cellulaire et réalisation de l'essai :

L'autophosphorylation d'IGF1R dans les cellules induites par IGF1 est évaluée par une technique d'ELISA (Enzyme  
20 Linked ImmunoSorbent Assay). Les cellules MCF-7 sont ensemencées à 60,000 cellules par puits dans des plaques 6 puits et incubées à 37°C, 5% CO<sub>2</sub> dans du milieu contenant 10% de serum. Après une nuit en 10% sérum, les cellules sont déprivées en sérum pendant 24 heures. Les  
25 composés sont ajoutés au milieu 1 heure avant la stimulation par IGF1. Après 10 minutes de stimulation par IGF1, les cellules sont lysées avec un tampon (Hepes 50 mM pH 7.6, Triton X100 1%, Orthovanadate 2 mM, cocktail d'inhibiteurs de protéases). Les lysats cellulaires sont  
30 incubés sur une plaque 96-puits pre-coatée avec un anticorps anti-IGF1R, suivie d'une incubation avec un anticorps anti-phosphotyrosine couplé à l'enzyme peroxydase. Le niveau de l'activité peroxydase (mesuré par DO avec un substrat luminescent) reflète le status de  
35 phosphorylation du recepteur.

Calcul des résultats :

- (i) Les essais sont effectués en double exemplaire et la moyenne des deux essais est calculée.
- (ii) La valeur du signal de la réponse maximum est calculée à partir du contrôle positif : cellules stimulées  
5 par IGF1 sans composé.
- (iii) La valeur du signal de la réponse minimum est calculée à partir du contrôle négatif : cellules nonstimulées par IGF1 sans composé.
- (iv) En utilisant ces valeurs comme maximum (100%) et  
10 minimum (0%) respectivement, les données ont été normalisées de façon à donner un pourcentage de la réponse maximum.
- (v) Une courbe de dose réponse est tracée et l'IC<sub>50</sub> (la concentration à laquelle le composé induit une diminution  
15 de 50% du signal) du composé est calculée par analyse en regression non-linéaire.

#### C) Mesure de la prolifération/viabilité des MEF-IGF1R

Culture cellulaire : les cellules MEF-IGF1R (clone stable  
20 de cellules transfectées par le récepteur hIGF-1R) sont mises en culture à 37°C sous 5% de CO<sub>2</sub> dans un milieu EMEM contenant 10% de SVF.

Procédure du test: Les cellules sontensemencées à 5,000  
cellules par puits dans des plaques Cytostar 96 puits  
25 (Amersham) avec 0.2 mL de milieu de culture EMEM à 37°C pendant 18 heures. Les cellules sont ensuite lavées deux fois avec du milieu EMEM et laissées en culture sans sérum pendant 24 heures. Les composés sont ensuite ajoutés à différentes concentrations en présence de  
30 rhIGF1 (100ng/ mL) et 0.1µCi de Thymidine [<sup>14</sup>C] (activité spécifique ~ 50 mCi/mmol) pour donner 0.2 mL de volume par puits. Après une incubation de 72 heures en présence du composé, à 37°C sous 5% CO<sub>2</sub>, l'incorporation de Thymidine [<sup>14</sup>C] est mesurée par comptage de la  
35 radioactivité sur un compteur Microbeta trilux (Perkin-

138

elmer). La détermination de l'IC50 est réalisée à partir de 10 concentrations croissantes du composé.

Calcul des résultats :

(i) Les essais sont effectués en double exemplaire et la 5 moyenne des deux essais est calculée.

(ii) La valeur du signal de la réponse maximum est calculée à partir du contrôle positif : cellules stimulées par IGF1 sans composé.

(iii) La valeur du signal de la réponse minimum est 10 calculée à partir du contrôle négatif: cellules non stimulées par IGF1 sans composé.

(iv) En utilisant ces valeurs comme maximum (100%) et minimum (0%) respectivement, les données ont été 15 normalisées de façon à donner un pourcentage de la réponse maximum.

(v) Une courbe de dose réponse est tracée et l'IC50 (la 20 concentration à laquelle le composé induit une diminution de 50% du signal) du composé est calculée par analyse en régression non-linéaire.

Le tableau suivant donne les activités de certains exemples de la présente invention dans les 3 tests A, B et C décrits ci-dessus :

| Exemples   | Test A* |     | Test B * | Test C * |
|------------|---------|-----|----------|----------|
|            | 30'     | 90' |          |          |
| Exemple 1  | +       | +   | +        | ++       |
| Exemple 2  | ++      | ++  | +++      | ++       |
| Exemple 3  | +       | +   | +        | ++       |
| Exemple 4  | +       | ++  | +++      | ++       |
| Exemple 5  | ++      |     | +        | ++       |
| Exemple 6  | +       |     | +        | +++      |
| Exemple 7  | +       | ++  | +        | ++       |
| Exemple 8  | ++      | +++ | +++      | ++       |
| Exemple 9  | +       | ++  | +        | ++       |
| Exemple 10 | +       | +   |          | +        |

|                         |    |     |     |     |
|-------------------------|----|-----|-----|-----|
| Exemple 11              | ++ | +++ | +++ | +++ |
| Exemple 12              | +  | +   |     | +   |
| Exemple 14              | +  | +   | +   | +   |
| Exemple 15              | ++ | ++  | ++  | +   |
| Exemple 16              | ++ | ++  | ++  | +   |
| Exemple 17              | +  | ++  |     | +   |
| Exemple 18              | ++ | ++  | ++  | +   |
| Exemple 18<br>Stade a)  | ++ | ++  | ++  | ++  |
| Exemple 19              | ++ | ++  | +++ | ++  |
| Exemple 20              | +  | +   | +   | +   |
| Exemple 21              | ++ | ++  | ++  | +   |
| Exemple 22              | ++ | ++  | ++  | ++  |
| Exemple 23              | ++ | ++  | ++  | ++  |
| Exemple 25              | +  | ++  |     | +   |
| Exemple 27              | ++ | ++  | ++  | +++ |
| Exemple 28              | ++ | ++  | +++ | ++  |
| Exemple 29              | ++ | ++  | ++  | ++  |
| Exemple 30              | ++ | +++ | ++  | +   |
| Exemple 31              | +  | ++  |     | +   |
| Exemple 32              | ++ | ++  |     | +   |
| Exemple 33              | ++ | ++  |     | +   |
| Exemple 34              | ++ | ++  | ++  | ++  |
| Exemple 35              | ++ | ++  | ++  | ++  |
| Exemple 36              | ++ | ++  | ++  | ++  |
| Exemple 37              | +  | ++  |     | ++  |
| Exemple 38              | ++ | ++  |     | +   |
| Exemple 39              | ++ | ++  | +   | +   |
| Exemple 40              | ++ | +++ |     | +   |
| Exemple 40A             | ++ | +++ | +++ | ++  |
| Exemple 40B<br>Stade a) | ++ | +++ |     |     |
| Exemple 40C             | +  | ++  | ++  | ++  |
| Exemple 40D             | ++ | ++  | ++  | +   |
| Exemple 40E             | ++ | ++  | ++  | ++  |

140

|             |    |     |    |   |
|-------------|----|-----|----|---|
| Exemple 40F | +  | ++  | +  | + |
| Exemple 40G | ++ | ++  | ++ | + |
| Exemple 40K |    |     |    |   |
| Exemple 40L | ++ | +++ | ++ | + |

\* Pour les tests A, B et C les IC<sub>50</sub> (nM) sont répartis  
comme suit :

+ > 100nM

10nM < ++ < 100 nM

5 +++ < 10 nM

Les exemples de compositions pharmaceutiques suivants  
font partie de la présente invention : on peut noter que  
10 font également partie de la présente invention les  
compositions pharmaceutiques préparées avec les autres  
produits de formule (I), leurs sels ou leur prodrugs  
selon la présente invention.

**EXEMPLE 41 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :**

15 On a préparé des comprimés répondant à la formule  
suivante :

Produit de l'exemple 1 ..... 0,2 g

Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,

20 stéarate de magnésium).

**EXEMPLE 42 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :**

On a préparé des comprimés répondant à la formule  
suivante :

Produit de l'exemple 9..... 0,2 g

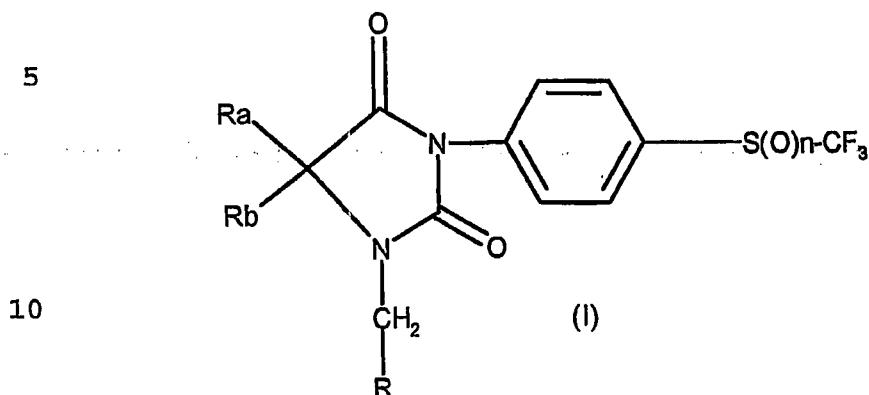
25 Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,

stéarate de magnésium)

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I):



dans laquelle:

15 n représente l'entier 0 ou 2

Ra et Rb représentent CH<sub>3</sub> ou forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cycloalkyle,

R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle  
20 substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

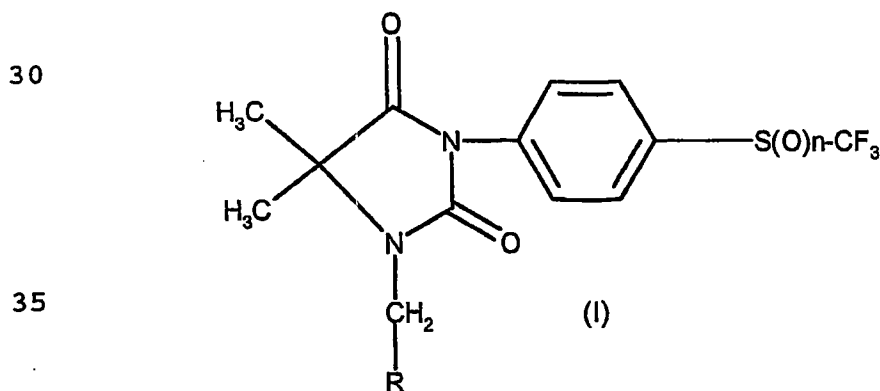
NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> étant tel que :

l'un de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement  
25 substitués par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, et pipérazinyle lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle,  
30 hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle éventuellement substitués; et le radical CO-R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> choisi parmi NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> et les radicaux alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle, aryloxy et hétéroaryle, éventuellement substitués;

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, sont tels  
35 que :

soit l'un de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou

- un radical alkyle, et l'autre de R4 et R5 est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement substitués par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, et pipérazinyle lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle éventuellement substitués;
- soit R4 et R5 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, une amine cyclique renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N et O, éventuellement substituée,
- tous les radicaux ci-dessus aryle, phényle, aryloxy, et hétéroaryle ainsi que l'amine cyclique NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, étant éventuellement substitués par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, phényle, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(Alk)<sub>2</sub>, CO-NHalk et CO-N(Alk)<sub>2</sub>;
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 2) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1:



dans laquelle:

n représente l'entier 0 ou 2,

5 Ra et Rb représentent CH<sub>3</sub>,

R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> étant tel que :

l'un de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un  
10 radical alkyle, et l'autre de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement substitués par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, ou pipérazinyle lui-même  
15 éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle, pyrimidinyle et pyridyle, éventuellement substitués; et le radical CO-R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> choisi parmi NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> et les radicaux alcoxy, pipéridyle,  
20 phényle, et phénoxy éventuellement substitués;  
R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, sont tels que :

soit l'un de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> est choisi  
25 parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement substitués par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, ou pipérazinyle lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome  
30 d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle, pyrimidinyle et pyridyle, éventuellement substitués;

soit R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, une amine cyclique renfermant  
35 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N et O, éventuellement substituée,

154

tous les radicaux phényle, pyrimidinyle et pyridyle ci-dessus, étant éventuellement substitués par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, phényle, NH<sub>2</sub>,  
5 NHalk, N(Alk)<sub>2</sub>, CO-NHalk et CO-N(Alk)<sub>2</sub>;  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases  
10 minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 ou 2 dans laquelle:

n représente l'entier 0 ou 2

- 15 R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,  
NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> étant tel que R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sub>2</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement  
20 substitué par un radical hydroxyle, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, ou pipérazinyle lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle renfermant 3 à 6 chaînons; le  
25 radical phényle éventuellement substitué; le radical pyrimidinyle; le radical pyridyle éventuellement substitué par un atome d'halogène; et le radical CO-R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> choisi parmi NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> et les radicaux alcoxy, pipéridyle et phényle éventuellement substitué;  
30 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, sont tels que :  
soit l'un de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> est choisi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement  
35 substitués par un radical hydroxyle, aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, ou

145

pipérazinyle lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle; les radicaux cycloalkyle renfermant 3 à 6 chaînons; le radical phényle éventuellement substitué; le radical  
5 pyrimidinyle; le radical pyridyle éventuellement substitué par un atome d'halogène;  
soit R4 et R5 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical aziridyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, ou pipérazinyle  
10 lui-même éventuellement substitué sur son deuxième atome d'azote par un radical alkyle,  
tous les radicaux phényle étant éventuellement substitué par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et les  
15 radicaux CO-NHAlk et CO-N(Alk)<sub>2</sub>;  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases  
20 minérales et organiques desdits produits de formule (I).

4) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle:  
n représente l'entier 0 ou 2  
25 R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,  
NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> étant tel que R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant un ou deux atomes de carbone, et R<sub>2</sub> est choisi parmi les radicaux alkyle  
30 renfermant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle; le radical phényle éventuellement substitué; le radical pyrimidinyle; le radical pyridyle éventuellement substitué par un atome d'halogène; et le radical CO-R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> choisi parmi  
35 pipéridyle, phényle éventuellement substitué, NH(alk) et N(alk)<sub>2</sub>; tous les radicaux phényle étant éventuellement

146

substitués par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et les radicaux CO-NHAlk et CO-N(Alk)<sub>2</sub>; lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

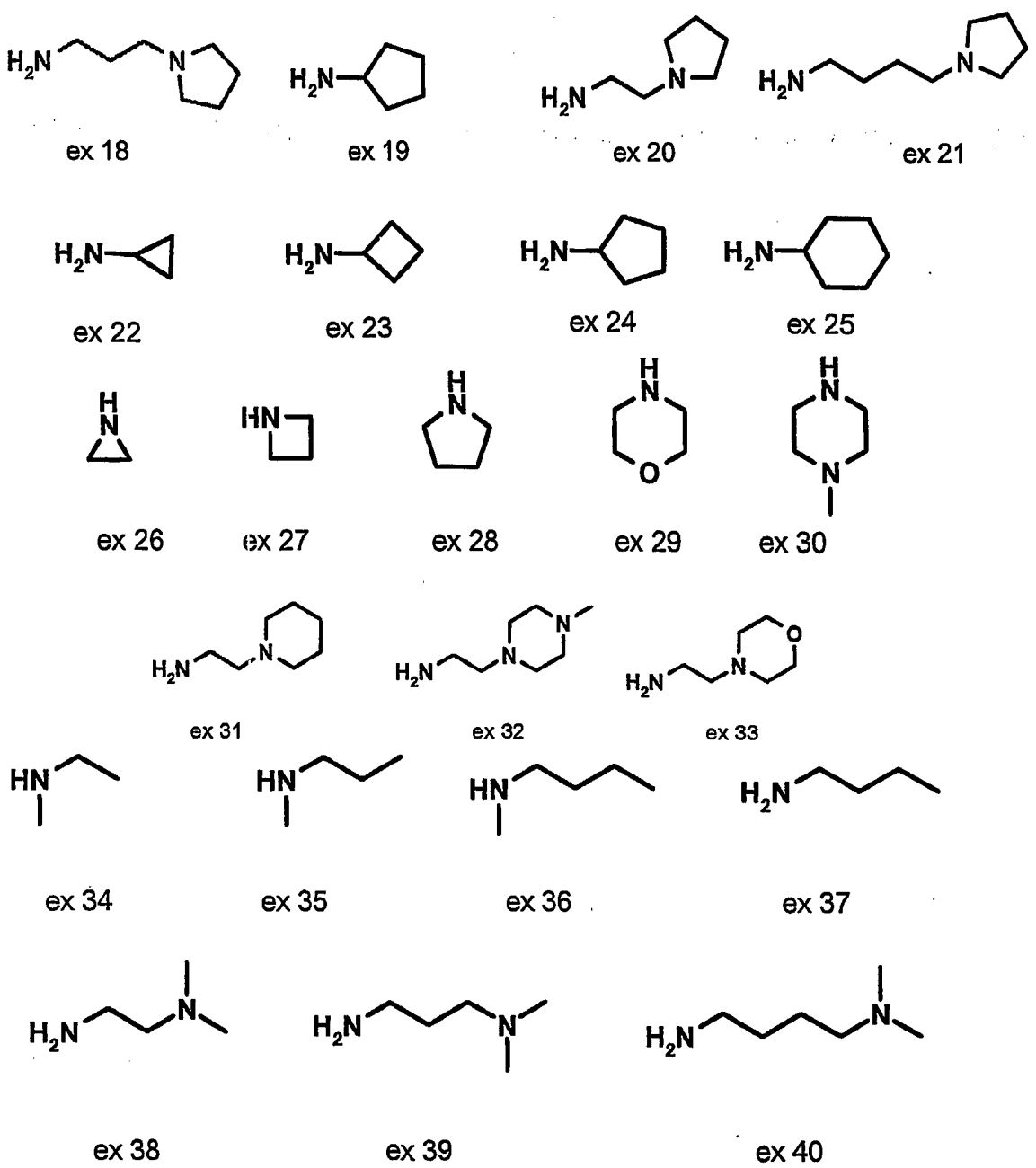
- 10 5) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle: n représente l'entier 0 ou 2  
R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,
- 15 dans lequel R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un radical isopropyle substitué par un radical hydroxyle; un radical phényle éventuellement substitué; un radical pyrimidinyle; un radical pyridyle éventuellement substitué par un atome de fluor; ou un
- 20 radical CO-R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> choisi parmi pipéridyle, phényle éventuellement substitué, NHCH<sub>3</sub> et N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; tous les radicaux phényle étant éventuellement substitués par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes de chlore et de fluor, le radical méthyle et le
- 25 radical CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases
- 30 minérales et organiques desdits produits de formule (I).

- 6) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle n, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> et R ont les significations indiquées à l'une
- 35 quelconque des revendications précédentes,  
dans lesquelles les radicaux NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ou NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ou bien NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

147

et NR4R5 sont choisis parmi les radicaux suivants nommés ex 18 à ex 40:

5



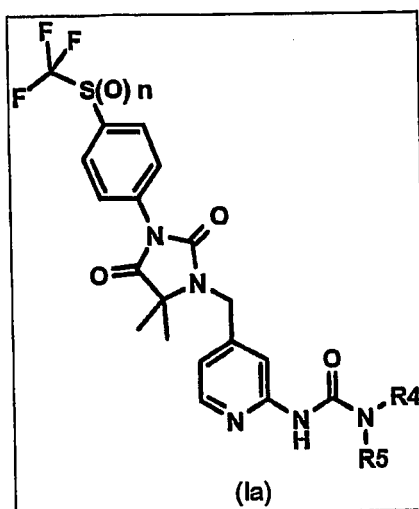
10

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les 15 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases

748

minérales et organiques desdits produits de formule (I).

7) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes appartenant à la formule (Ia):



dans laquelle n et NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ont les définitions indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes et notamment à la revendication 6, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

8) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 (l'une quelconque des revendications précédentes) dont les noms suivent:

- le 1-({2-[(2,5-dichlorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- le N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}pipéridine-1-carboxamide
- le 3,4-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-

249

- [(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}benzamide  
- le 1-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-3-méthylurée  
5 - le 1-({2-[(2,5-difluorophényl)amino]pyridin-4-yl)méthyl}-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
- le 3,5-dichloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}benzamide  
10 - le 2-chloro-N-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-6-fluoro-3-méthylbenzamide  
15 - le 3-({4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}amino)-N,N-diméthylbenzamide  
- le 1-[(2-{[(1R)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]amino}pyrimidin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
20 - le 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée  
25 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
- le 3-{4-[(5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidin-1-yl)méthyl]pyrimidin-2-yl}-1,1-diméthylurée  
30 - le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
- le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl)méthyl]-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
35

LSO

- le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
- le 5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-  
5 yl]méthyl}-3-{4-  
[(trifluorométhyl)sulfonyl]phényl}imidazolidine-2,4-dione  
- le 1-({2-[(5-fluoropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-  
yl]méthyl)-5,5-diméthyl-3-{4-  
[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione
- 10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 15 9) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 8, ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels
- 20 d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 10) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 7, ainsi que leurs
- 25 prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement
- 30 acceptables desdits produits de formule (I).
- 11) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis aux revendications 9 et 10.
- 12) Compositions pharmaceutiques telles que définies aux
- 35 revendications précédentes contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie

contre le cancer.

13) Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier  
5 pour la chimiothérapie de cancers.

14) Utilisation de produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de  
10 médicaments destinés à inhiber l'activité de protéines kinases et notamment d'une protéine kinase.

15) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à la revendication précédente ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de  
15 formule (I) dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

16) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits  
20 produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est IGF1R.

17) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits  
25 produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: désordres de la prolifération de vaisseaux sanguins, désordres fibrotiques, désordres de la prolifération de cellules  
30 mésangiales, désordres métaboliques, allergies, asthme, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathies, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabètes, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.

18) Utilisation de produits de formule (I) telle que  
35 définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits

152

produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

19) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à  
5 traiter est un cancer de tumeurs solides ou liquides.

20) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer résistant aux agents cytotoxiques.

21) Utilisation de produits de formule (I) telle que  
10 définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers parmi lesquels  
les cancers du sein, de l'estomac, du colon, des poumons,  
15 des ovaires, de l'utérus, du cerveau, du rein, du larynx, du système lymphatique, de la thyroïde, du tractus urogénital, du tractus incluant vésicule et prostate, du cancer des os, du pancréas, les mélanomes.

22) Utilisation de produits de formule (I) selon la  
20 revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer du sein, du colon ou des poumons.

23) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits  
25 produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.

24) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits  
30 produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers utilisés seuls ou en association.

25) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes  
35 ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de

médicaments destinés à être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

- 5 26) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle les agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

- 27) Produits de formule (I) tels que définis à l'une  
10 quelconque des revendications précédentes comme inhibiteurs de IGF1R, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et  
15 organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs prodrugs.

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
3 Enero 2008 (03.01.2008)

PCT

(10) Número de publicación  
internacional

WO 2008/000922 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:

C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:  
PCT/FR2007/000080

(22) Fecha de presentación internacional:  
17 Enero 2007 (17.01.2007)

(25) Idioma de la presentación:  
Francés

(26) Idioma de la publicación:  
Francés

(30) Datos de prioridad:  
06/00566 23 Junio 2006 (23.06.2006) FR

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

(72) Inventores; e

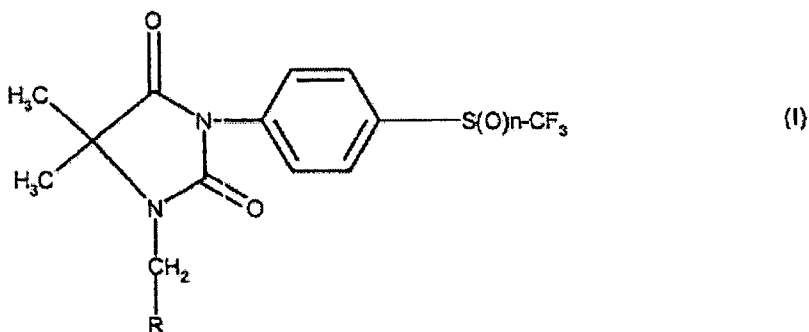
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):  
HALLEY, Frank [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS,  
Département

Brevets – Tri E2/144, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160  
Antony (FR). EL-AHMAD, Youssef [FR/FR]; c/o SANOFI  
AVENTIS Département Brevets – Tri E2/144, 20 Avenue  
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). CERTAL, Victor  
[FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets – Tri  
E2/144, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).  
STROBEL, Hartmut [DE/DE]; c/o SANOFI AVENTIS  
DEUTSCHLAND GmbH, Industriepark Hoechst, 65926  
Frankfurt (DE). RITTER, Kurt [DE/DE]; c/o SANOFI  
AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH Industriepark Hoechst,  
65926 Frankfurt (DE). RUF, Sven [DE/DE]; c/o SANOFI  
AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH Industriepark Hoechst,  
65926 Frankfurt (DE). DAGALLIER, Anne [FR/FR]; c/o  
SANOFI AVENTIS Département Brevets – Tri E2/144, 20  
Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). VENOT,  
Corinne [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS Département  
Brevets – Tri E2/144, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160  
Antony (FR).

(74) Agente: BOURGOUIN-MULLER, Alessandra; SANOFI  
AVENTIS, Sanofi-Aventis, Département Brevets, 20  
Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS AZUFRADOS DE UREA CÍCLICA, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN FARMACÉUTICA  
COMO INHIBIDORES DE QUINASAS



(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos productos de fórmula (I): en la que n representa 0 ó 2; R representa  
piridilo o pirimidinilo sustituidos con un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, con uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> que representa hidrógeno o alquilo, y el otro  
de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> que representa hidrógeno o alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo,  
pirimidinilo, piridilo, y CO-R<sub>3</sub> con R<sub>3</sub> elegido principalmente entre los radicales aminados, alcoxi, heterocicloalquilo,  
arilo, ariloxi y heteroarilo; estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente; y sus sales

155

## WO 2008/000922 A1

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

### Publicada:

--- Con informe de búsqueda internacional.

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

DERIVADOS NUEVOS AZUFRADOS DE UREA CÍCLICA,  
SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN FARMACÉUTICA  
COMO INHIBIDORES DE QUINASAS

La presente invención se refiere a derivados nuevos  
5 azufrados de urea cíclica, a su procedimiento de  
preparación, a su aplicación como medicamentos, a las  
composiciones farmacéuticas que los contienen y a la  
utilización farmacéutica de dichos derivados para la  
prevención y el tratamiento de las afecciones que pueden  
10 ser moduladas por la inhibición de la actividad de las  
proteínas quinasas.

La presente invención se refiere a derivados nuevos de  
urea cíclica que tienen efectos inhibidores de proteínas  
quinasas.

15 Los productos de la presente invención pueden  
utilizarse de este modo principalmente para la prevención o  
el tratamiento de afecciones que pueden ser moduladas por  
la inhibición de la actividad de proteínas quinasas.

La inhibición y la regulación de las proteínas  
20 quinasas constituyen principalmente un mecanismo nuevo de  
acción potente para el tratamiento de un gran número de  
tumores sólidos o líquidos.

Dichas afecciones que pueden tratar los productos de  
la presente solicitud son, por lo tanto, muy especialmente  
25 los tumores sólidos o líquidos.

Dichas proteínas quinasas pertenecen principalmente al  
grupo siguiente: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3,  
FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PLK, PDGFR, tie2, VEGFR,  
AKT y Raf.

30 Se indica más especialmente la proteína quinasa IGF1-R  
(Receptor del Factor de Crecimiento de la Insulina-1).

La presente invención se refiere de este modo  
especialmente a inhibidores nuevos del receptor IGF-1R que  
pueden utilizarse para tratamientos en oncología.

35 El cáncer sigue siendo una enfermedad para la que los  
tratamientos que existen son claramente insuficientes.

Determinadas proteínas quinasas principalmente IGF-1R (Receptor del Factor de Crecimiento de la Insulina 1) juegan un papel importante en numerosos cánceres. La inhibición de dichas proteínas quinasas es potencialmente importante en la quimioterapia de los cánceres, principalmente para suprimir el crecimiento o la supervivencia de los tumores. La presente invención se refiere por lo tanto a la identificación de productos nuevos que inhiben dichas proteínas quinasas.

Las proteínas quinasas participan en los acontecimientos de señalización que controlan la activación, el crecimiento y la diferenciación de las células como respuesta bien a mediadores extracelulares o bien a cambios del medio. En general, estas quinasas pertenecen a dos grupos: las que fosforilan preferentemente los restos serina y/o treonina y las que fosforilan preferentemente los restos tirosina [S. K. Hanks y T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, páginas 576-596]. Las serina/treonina quinasas son, por ejemplo, las isoformas de las proteínas quinasas C [A. C. Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, páginas 28495-28498] y un grupo de quinasas dependientes de las ciclinas, como cdc2 [J. Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, páginas 195-197]. Las tirosina quinasas comprenden los receptores de los factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) [S. Iwashita, M. Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, páginas 123-132], y las quinasas citosólicas como p56tck, p59fYn, ZAP-70 y las quinasas csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, páginas 555-592].

Los niveles anormalmente elevados de la actividad proteína quinasa se han implicado en numerosas enfermedades que resultan de funciones celulares anormales. Esto puede provenir bien directa o bien indirectamente de una disfunción en los mecanismos de control de la actividad quinasa unida, por ejemplo, a una mutación, una sobreexpresión o una activación inapropiada de la enzima, o

por una sobre o subproducción de citoquinas o de los factores de crecimiento igualmente implicados en la transducción de las señales anteriores o posteriores a las quinasas. En todos estos casos, una inhibición selectiva de la acción de las quinasas permite esperar un efecto beneficioso.

El receptor de tipo 1 del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I-R) es un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa que se une en primer lugar al IGF-I pero también al IGF-II y a la insulina con una afinidad más débil. La unión del IGF1 a su receptor conlleva una oligomerización del receptor, la activación de la tirosina quinasa, la autofosforilación intermolecular y la fosforilación de sustratos celulares (principales sustratos: IRS1 y Shc). El receptor activado por su ligando induce una actividad mitógena en las células normales. Sin embargo, el IGF-I-R tiene un papel importante en el crecimiento denominado anormal.

Varios informes clínicos subrayan el importante papel de la vía IGF-I en el desarrollo de los cánceres humanos:

El IGF-I-R se encuentra a menudo sobreexpresado en numerosos tipos de tumores (mama, colon, pulmón, sarcoma, próstata, mieloma múltiple) y su presencia se asocia a menudo a un fenotipo más agresivo.

Concentraciones elevadas de IGF1 circulante se correlacionan de forma importante con un riesgo de cáncer de próstata, pulmón y mama.

Además, se ha documentado ampliamente que el IGF-I-R es necesario para establecer y mantener el fenotipo transformado tanto in vitro como in vivo [Baserga R., Exp. Cell. Res., 1999, 253, páginas 1-6]. La actividad quinasa del IGF-I-R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, el antígeno T del virus SV40, Ras activado, Raf y v-Src. La expresión del IGF-I-R en los fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico, que puede a continuación conllevar la formación de un tumor in vivo. La expresión del IGF-I-R desempeña una función

importante en el crecimiento independiente del sustrato. El IGF-I-R ha sido mostrado igualmente como un protector de la apoptosis inducida por quimioterapia, radioterapia y la apoptosis inducida por citoquinas. Además, la inhibición del IGF-I-R endógeno por un dominante negativo, la formación de una triple hélice o la expresión de un antisentido provoca una supresión de la actividad transformadora *in vitro* y la disminución del crecimiento de tumores en los modelos animales.

10 Entre las quinasas para las que se busca una modulación de la actividad, FAK (Quinasa de Adhesión Focal) también es una quinasa preferida.

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. FAK y las integrinas se colocan en estructuras perimembranales denominadas placas de adherencia. Se ha mostrado en numerosos tipos celulares que la activación de FAK así como su fosforilación en restos tirosina y en particular su autofosforilación en la tirosina 397, eran dependientes de la unión de las integrinas a sus ligandos extracelulares y, por lo tanto, inducidas durante la adhesión celular [Kornberg L, et al. J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442 (1992)]. La autofosforilación de FAK en la tirosina 397 representa un lugar de unión para otra tirosina quinasa, Src, a través de su dominio SH2 [Schaller et al. Mol. Cell. Biol. 14: 1680-1688 1994; Xing et al. Mol. Cell. Biol. 5 : 413-421 1994]. Src puede entonces fosforilar FAK en la tirosina 925, incorporando así la proteína adaptadora Grb2 e induciendo en determinadas células la activación de la vía ras y MAP Quinasa implicada en el control de la proliferación celular [Schlaepfer et al. Nature; 372: 786-791 1994; Schlaepfer et al. Prog. Biophy. Mol. Biol. 71 : 435-478 1999; Schlaepfer y Hunter, J. Biol. Chem. 272 : 13189-13195 1997].

La activación de FAK también puede inducir la vía de

señalización de la quinasa NH<sub>2</sub>-terminal de jun (JNK) y producir la progresión de las células hacia la fase G1 del ciclo celular [Oktay et al., J. Cell. Biol. 145: 1461-1469 1999]. La fosfatidilinositol-3-OH-quinasa (PI3-quinasa) se une también a 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 et al. J. Cell. Biochem. 73 : 533-544 1999]. El complejo FAK/Src fosforila diferentes sustratos como la paxilina y p130CAS en los fibroblastos [Vuori et al. Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613 1996].

Los resultados de numerosos estudios sostienen la hipótesis de que los inhibidores de FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Los estudios han sugerido que FAK podría tener un papel importante en la proliferación y/o la supervivencia celular in vitro. Por ejemplo, en las células CHO, algunos autores han demostrado que la sobreexpresión de p125FAK resulta en una aceleración de la transición G1 a S, sugiriendo que p125FAK favorece la proliferación celular [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143:1997-2008 1998]. Otros autores han mostrado que las células tumorales tratadas con oligonucleótidos antisentido de FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu et al, Cell Growth Differ. 4: 413-418 1996). También se ha demostrado que FAK promueve la migración de las células in vitro. Así, fibroblastos deficientes para la expresión de FAK (ratón "knockout" para FAK) presentan una morfología redondeada y deficiencias de migración celular como respuesta a señales quimiotácticas y estos defectos se suprimen mediante una reexpresión de FAK [D. J. Sieg et al., J. Cell Science. 112: 2677-91 1999]. La sobreexpresión del dominio C terminal de FAK (FRNK) bloquea el estiramiento de las células adherentes y reduce la migración celular in vitro [Richardson A. y Parsons J. T. Nature. 380: 538-540 1996]. La sobreexpresión de FAK en las células CHO, COS o en las células de astrocitoma humano favorece la migración de las células. La implicación de FAK

f6f

en la estimulación de la proliferación y de la migración de las células en numerosos tipos celulares in vitro, sugiere el papel potencial de FAK en los procesos neoplásicos. Un estudio reciente ha demostrado efectivamente el incremento de la proliferación de las células tumorales in vivo después de la inducción de la expresión de FAK en células de astrocitoma humano [Cary L. A. et al. J. Cell Sci. 109: 1787-94 1996; Wang D et al. J. Cell Sci. 113 : 4221-4230 2000]. Además, estudios inmunohistoquímicos de biopsias humanas han demostrado que FAK estaba sobre-expresada en los cánceres de próstata, mama, tiroides, colon, melanoma, cerebro y pulmón, estando el nivel de expresión de FAK directamente correlacionado con los tumores que presentan el fenotipo más agresivo [Weiner T. M. et al. Lancet. 342 (8878): 1024-1025 1993; Owens et al. Cancer Research. 55: 2752-2755 1995; Maung K. et al. Oncogene 18 : 6824-6828 1999; Wang D et al. J. Cell Sci. 113 : 4221-4230 2000].

La proteína quinasa AKT (también conocida con el nombre de PKB) y la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) están implicadas en una vía de señalización celular que transmite señales provenientes de factores de crecimiento que activan los receptores de membrana.

Esta vía de transducción está implicada en múltiples funciones celulares: regulación de la apoptosis, control de la transcripción y de la traducción, metabolismo de la glucosa, angiogénesis e integridad mitocondrial. Identificada en primer lugar como un actor importante en las vías de señalización insulino-dependientes que regulan las respuestas metabólicas, la quinasa de serina/treonina AKT se ha identificado como un mediador que juega un papel clave en la supervivencia inducida por los factores de crecimiento. Se ha mostrado que AKT podía inhibir la muerte por apoptosis inducida por diferentes estímulos en un determinado número de tipos celulares y de células tumorales. Según estas constataciones, se ha mostrado que AKT podía, por fosforilación de restos serina dados, inactivar BAD, GSK3 $\beta$ , caspasa-9, el factor de transcripción

Forkhead y activar IKKalfa y e-NOS. Es interesante indicar que la proteína BAD se encuentra hiperfosforilada en 11 líneas celulares humanas tumorales de 41 estudiadas. Además, se ha mostrado que la hipoxia modulaba la inducción

5 de VEGF en células transformadas con Ha-ras activando la vía PI3K/AKT e implicando la secuencia de fijación del factor de la transcripción HIF-1 (factor-1 inducible por hipoxia) denominado HRE por «hypoxia-responsive-element».

AKT juega un papel muy importante en las patologías

10 cancerosas. La amplificación y/o la sobreexpresión de AKT se ha mostrado en numerosos tumores humanos como el carcinoma gástrico (amplificación de AKT1), carcinomas de ovario, de mama o de páncreas (amplificación y sobreexpresión de AKT2) y los carcinomas de mama

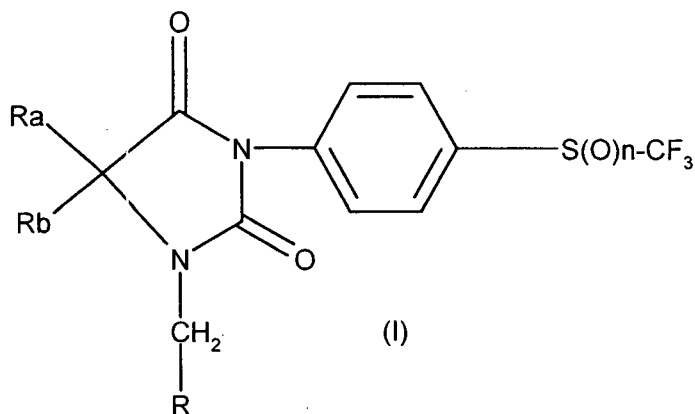
15 deficientes en receptores de estrógenos así como los carcinomas de la próstata independientes de los andrógenos (sobreexpresión de AKT3). Además, AKT está activada constitutivamente en todos los tumores PTEN (-/-), estando la fosfatasa PTEN delecionada o inactivada por mutaciones

20 en numerosos tipos de tumores como los carcinomas de ovario, de próstata, de endometrio, glioblastomas y melanomas. AKT también está implicada en la activación oncogénica de bcr-abl (Referencias: Khawaja A., Nature 1999, 401, 33-34; Cardone et al. Nature 1998, 282, 1318-

25 1321; Kitada S. et al., *Am J Pathol* 1998 Ene; 152(1): 51-61; Mazure NM et al. Blood 1997, 90, 3322-3331; Zhong H. et al. Cancer Res. 2000, 60, 1541-1545).

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula general (I):

5



10 en la que:

n representa el número entero 0 ó 2

Ra y Rb representan CH<sub>3</sub> o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo,

15 R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituido con un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, siendo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> tal que:

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos  
 20 opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, y piperacino él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; los radicales cicloalquilo,  
 25 heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente; y el radical CO-R<sub>3</sub> con R<sub>3</sub> elegido entre NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y los radicales alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo sustituidos opcionalmente;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, son tales que:  
 30 bien uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidino, pirrolidinilo,  
 35 piperidilo, morfolinilo, y piperacino él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; los radicales cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente;

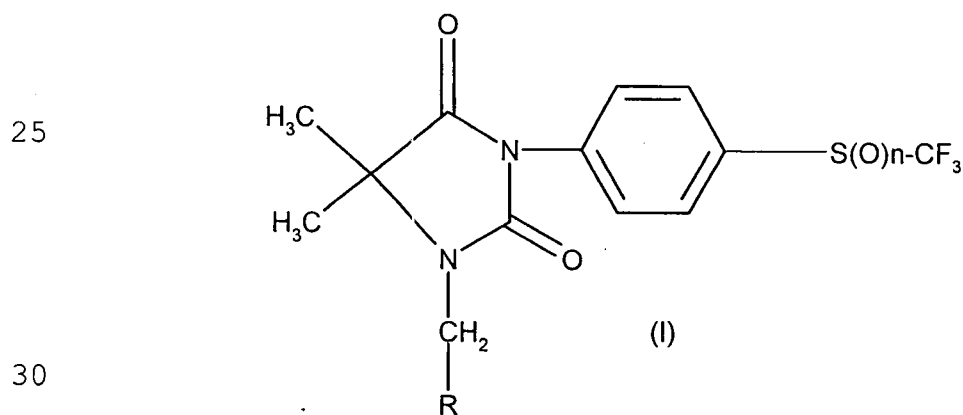
bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos una amina cíclica que contiene opcionalmente otro

5 heteroátomo elegido entre N y O, sustituido opcionalmente, estando todos los radicales anteriores arilo, fenilo, ariloxi, y heteroarilo así como la amina cíclica NR4R5 sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de  
10 halógeno, los radicales alquilo, fenilo, NH2, NAlk, N(Alk)2, CO-NHAlk y CO-N(Alk)2;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los  
15 ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Se puede indicar que cuando Ra y Rb forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo, este radical es principalmente ciclopropilo.

20 La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente:



en la que:

n representa el número entero 0 ó 2,

Ra y Rb representan CH3,

35 R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituido con un radical NR1R2, siendo NR1R2 tal que:

165

uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R1 y R2 se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidino, pirrolidino, piperidilo, morfolino, o piperacino él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, pirimidino y piridilo, sustituidos opcionalmente; y el radical CO-R3 con R3 elegido entre NR4R5 y los radicales alcoxi, piperidilo, fenilo y fenoxi sustituidos opcionalmente;

R4 y R5, idénticos o diferentes de R1 y R2, son tales que: bien uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R4 y R5 se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidino, pirrolidino, piperidilo, morfolino, o piperacino él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, pirimidino y piridilo, sustituidos opcionalmente; bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos una amina cíclica que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N y O, sustituido opcionalmente,

estando todos los radicales anteriores fenilo, pirimidino y piridilo sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, fenilo, NH<sub>2</sub>, NHA<sub>lk</sub>, N(Alk)<sub>2</sub>, CO-NHA<sub>lk</sub> y CO-N(Alk)<sub>2</sub>;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) y en el texto que

sigue, los términos indicados tienen los significados siguientes:

5 - el término 'Hal', "Halo" o halógeno designa los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo y preferentemente flúor y cloro

10 - el término radical alquilo o alk designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono, elegido entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, neo-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados,

15 Se citan más especialmente los radicales alquilo que tienen como máximo 6 átomos de carbono y principalmente los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo lineal o ramificado y hexilo lineal o ramificado.

20 - el término radical alcoxi designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono y preferentemente 6 átomos de carbono, elegido por ejemplo entre los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi, hexoxi y  
25 heptoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados.

30 - el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y designa principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35 - El término radical acilo o -CO-r designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono en el que el radical r representa un radical alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, teniendo estos radicales los valores indicados anteriormente y estando sustituidos opcionalmente como se indica anteriormente: se citan, por ejemplo, los radicales

formilo, acetilo, propionilo, butirilo o benzoilo, o además valerilo, hexancilo, acrililo, crotonoilo o carbamoilo. Se indica que el radical CO-R3 puede tomar principalmente los valores definidos anteriormente para -CO-r.

- 5        - el término radical arilo designa los radicales insaturados, monocíclicos o constituidos por ciclos condensados y carbocíclicos. Como ejemplos de tal radical arilo, se pueden citar los radicales fenilo o naftilo.

Se cita más especialmente el radical fenilo.

- 10       El radical ariloxi designa un radical O-arilo en el que el radical arilo tiene el significado indicado anteriormente.

- El término radical heterocicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado constituido como máximo por 7
- 15       eslabones interrumpidos por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre: como radicales heterocicloalquilo, se pueden citar principalmente los radicales dioxolano, dioxano, ditiolano, tiooxolano,
- 20       tiooxano, oxiranilo, oxolanilo, dioxolanilo, piperacinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo o además tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piperidinilo, perhidropiranilo, pirindolinilo,
- 25       tetrahydroquinoleinilo, tetrahydroisoquinoleinilo o tioazolidinilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente.

- Entre los radicales heterocicloalquilo, se pueden citar más particularmente los radicales piperacinilo
- 30       sustituido opcionalmente, piperidinilo sustituido opcionalmente, pirrolidinilo sustituido opcionalmente, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo o tioazolidinilo.

- El término radical heteroarilo designa un radical
- 35       carbocíclico parcialmente o totalmente insaturado constituido como máximo por 7 eslabones interrumpidos por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos

entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre: entre los radicales heteroarilo de 5 eslabones se pueden citar los radicales furilo, tal como 2-furilo, tienilo, tal como 2-tienilo y 3-tienilo, pirrolilo, diazolilo, tiazolilo, 5 tiadiazolilo, tiatriazolilo, isotiazolilo, oxazolilo oxadiazolilo, 3 ó 4-isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Entre los radicales heteroarilo de 6 eslabones se pueden citar principalmente los radicales piridilo, tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirimidilo, 10 pirimidinilo, piridacinilo, piracinilo y tetrazolilo.

- Como radicales heteroarilo condensados que contienen al menos un heteroátomo elegido entre azufre, nitrógeno y oxígeno, se pueden citar, por ejemplo, benzotienilo, tal como 3-benzotienilo, benzofurilo, benzofuranilo, 15 benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, purinilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo y naftiridinilo.

Entre los radicales heteroarilo condensados, se pueden citar más especialmente los radicales benzotienilo, 20 benzofuranilo, indolilo o quinoleinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, furilo, imidazolilo, indolizininilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piracinilo, piridacinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 25 tiazolilo, tienilo y grupos triazolilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado para los radicales heteroarilo.

El término paciente designa a los seres humanos y también a los demás mamíferos.

30 El término "Profármaco" designa un producto que puede ser transformado in vivo por mecanismos metabólicos (tal como la hidrólisis) en un producto de fórmula (I). Por ejemplo, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo se puede convertir por 35 hidrólisis in vivo en su molécula precursora. O también, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede convertirse por hidrólisis in vivo en su

molécula precursora.

Se pueden citar como ejemplos los ésteres de los productos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, tales como los acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Los ésteres de los productos de fórmula (I) especialmente útiles que contienen un grupo hidroxilo pueden prepararse a partir de restos ácidos, tales como los descritos por Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, páginas 2503-2507: estos ésteres incluyen principalmente los (aminometil)-benzoatos sustituidos, dialquilamino-metilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos entre sí o pueden estar interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno sustituido opcionalmente o por un átomo de nitrógeno alquilado o también (morfolino-metil)benzoatos, por ejemplo 3 ó 4-(morfolinometil)-benzoatos y (4-alquilpiperacin-1-il)benzoatos, por ejemplo 3 ó 4-(4-alquilpiperacin-1-il)benzoatos.

El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados por distintos grupos conocidos por el experto en la técnica, entre los que se pueden citar, como ejemplos no limitativos, los compuestos siguientes.

- entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina,

170

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcoxycarbonilo, tal como, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxi-carbonilo o benciloxycarbonilo, pudiendo estar  
5 sustituidos estos radicales alquilo con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo,  
10 metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Por carboxilo esterificado se entiende, por ejemplo, los radicales tales como los radicales alquiloxy-carbonilo, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butil o terc-butiloxycarbonilo,  
15 ciclobutiloxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo o ciclohexiloxycarbonilo.

También se pueden citar los radicales formados con los restos éster fácilmente degradables, tales como los radicales metoximetilo o etoximetilo; los radicales  
20 aciloxialquilo, tales como pivaloiloximetilo, pivaloiloxietilo, acetoximetilo o acetoxietilo; los radicales alquiloxy-carboniloxialquilo, tales como los radicales metoxycarboniloximetilo o etilo y los radicales isopropiloxycarboniloximetilo o etilo.

25 Una lista de tales radicales se puede encontrar, por ejemplo, en la patente europea EP 0 034 536.

Por carboxi amidificado se entienden los radicales del tipo:

-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> en los que los radicales R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los  
30 significados indicados anteriormente.

Por radical alquilamino NHalk, se entiende los radicales metilamino, etilamino, propilamino o butilamino, pentilamino o hexilamino, lineales o ramificados. Se prefieren los radicales alquilo que tienen como máximo 4  
35 átomos de carbono, los radicales alquilo pueden elegirse entre los radicales alquilo citados anteriormente.

Por radical dialquilamino N(alk)<sub>2</sub>, se entiende los

radicales en los que alk toma los valores definidos anteriormente: como anteriormente se prefieren los radicales alquilo que tienen como máximo 4 átomos de carbono elegidos entre la lista indicada anteriormente. Se

5 pueden citar, por ejemplo, los radicales dimetilamino, dietilamino o metiletilamino.

El término amina cíclica designa un radical cicloalquilo que tiene de 3 a 8 eslabones en el cual un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno, el radical  
10 cicloalquilo tiene el significado indicado anteriormente y puede incluir también uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, SO<sub>2</sub>, N o NR<sub>3</sub> con R<sub>3</sub> tal como se ha definido anteriormente: como ejemplos de dichas aminas cíclicas, se pueden citar, por ejemplo, los radicales  
15 aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacino, indolinilo, pirindolinilo o tetrahydroquinoleinilo, sustituidos opcionalmente: se citan más particularmente los radicales pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

20 Por carboxi salificado se entiende las sales formadas, por ejemplo, con un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio. Se pueden citar igualmente las sales formadas con las bases orgánicas, tales como metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina y  
25 trietilamina. Se prefiere la sal de sodio.

Cuando los productos de fórmula (I) comprenden un radical amino salificable con un ácido, se entiende que estas sales de ácido también forman parte de la invención. Se pueden citar las sales obtenidas con los ácidos  
30 clorhídrico o metanosulfónico, por ejemplo.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico,  
35 acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos

alcoylmonosulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcoyldisulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa, beta-etanodisulfónico, los ácidos arylmonosulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico, y los ácidos aryldisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en un sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas, pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre principalmente en los ciclohexanos monosustituídos, en los que el sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre dobles enlaces o sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómero se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

La invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que :

n representa el número entero 0 ó 2

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituido con un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

siendo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> tal que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R<sub>2</sub> se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo, aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o piperacino, él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; comprendiendo los radicales cicloalquilo de 3 a 6 eslabones; el radical fenilo sustituido opcionalmente; el radical pirimidinilo;

el radical piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno; y el radical CO-R3 con R3 elegido entre NR4R5 y los radicales alcoxi, piperidilo y fenilo sustituido opcionalmente;

- 5 R4 y R5, idénticos o diferentes de R1 y R2, son tales que: bien uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R4 y R5 se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos  
10 opcionalmente con un radical hidroxilo, aziridilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, o piperacínilo él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; comprendiendo los radicales cicloalquilo de 3 a 6 eslabones; el radical fenilo sustituido opcionalmente; el  
15 radical pirimidínilo; el radical piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno; bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical aziridilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o piperacínilo él mismo sustituido  
20 opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo, estando todos los radicales fenilo sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los  
25 radicales alquilo y los radicales CO-NHAlk y CO-N(Alk)2; estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y  
30 orgánicas de dichos productos de fórmula (I). La invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que :  
n representa el número entero 0 ó 2  
35 R representa un radical piridilo o pirimidínilo sustituido con un radical NR1R2, siendo NR1R2 tal que R1 representa un átomo de hidrógeno o

174

un radical alquilo que comprende uno o dos átomos de carbono, y R2 se elige entre los radicales alquilo que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo; el radical fenilo sustituido opcionalmente; el radical pirimidinilo; el radical piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno; y el radical CO-R3 con R3 elegido entre piperidilo, fenilo sustituido opcionalmente, NH(alk) y N(alk)2; estando todos los radicales fenilo sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo y los radicales CO-NHAlk y CO-N(Alk)2; estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que :

n representa el número entero 0 ó 2

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituido con un radical NR1R2,

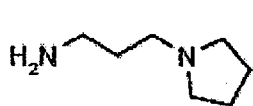
en el que R1 representa un átomo de hidrógeno y R2 representa un radical isopropilo sustituido con un radical hidroxilo; un radical fenilo sustituido opcionalmente; un radical pirimidinilo; un radical piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de flúor; o un radical CO-R3 con R3 elegido entre piperidilo, fenilo sustituido opcionalmente, NHCH3 y N(CH3)2; estando todos los radicales fenilo sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de cloro y de flúor, el radical metilo y el radical CO-N(CH3)2; estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y

175

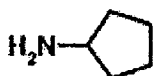
orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

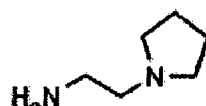
- 5 n, Ra, Rb y R tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en las que los radicales NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o bien NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> se eligen entre los radicales siguientes denominados ej 18 a ej 40:



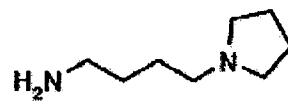
ej 18



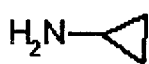
ej 19



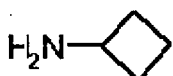
ej 20



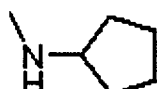
ej 21



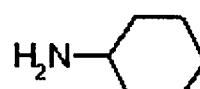
ej 22



ej 23



ej 24



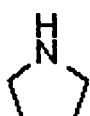
ej 25



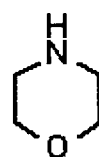
ej 26



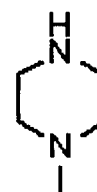
ej 27



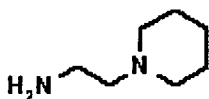
ej 28



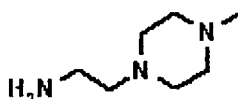
ej 29



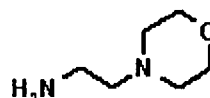
ej 30



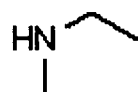
ej 31



ej 32



ej 33



ej 34



ej 35

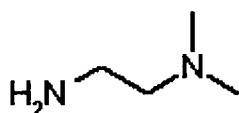


ej 36



ej 37

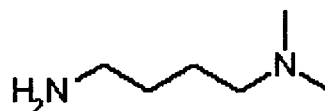
10



ej 38



ej 39

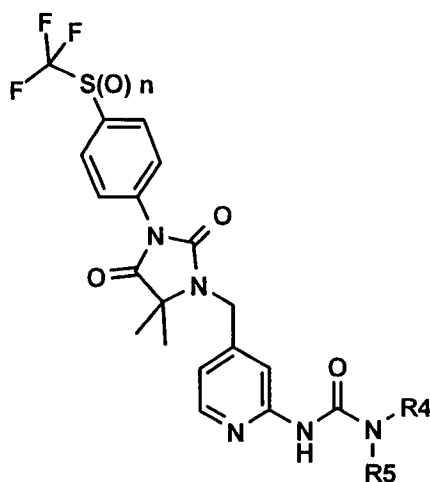


ej 40

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) que pertenecen a la fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que el radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> se elige entre los valores ej 18 a ej 40 :

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente que pertenecen a la fórmula (Ia):



(Ia)

15

en la que n y NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> tienen las definiciones indicadas anteriormente y principalmente NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> se elige entre los valores ej 18 a ej 40 definidos anteriormente, estando dichos productos de fórmula (Ia) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los

20

ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia).

Entre los productos preferidos de la invención, se pueden citar más precisamente los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente cuyos nombres se citan a continuación:

- 1-({2-[(2,5-diclorofenil)amino]piridin-4-il)metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 10 - N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}piperidin-1-carboxamida
- 3,4-dicloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}benzamida
- 15 - 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-metilurea
- 1-({2-[(2,5-difluorofenil)amino]piridin-4-il)metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 20 - 3,5-dicloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}benzamida
- 25 - 2-cloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-6-fluoro-3-metilbenzamida
- 3-({4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}amino)-N,N-dimetilbenzamida
- 30 - 1-{2-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea
- 35 - 5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-

il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

- 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)-sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea

- 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]-metil}-3-{4-(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]-metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]-metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]-metil}-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

- 1-({2-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]piridin-4-il)metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden prepararse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

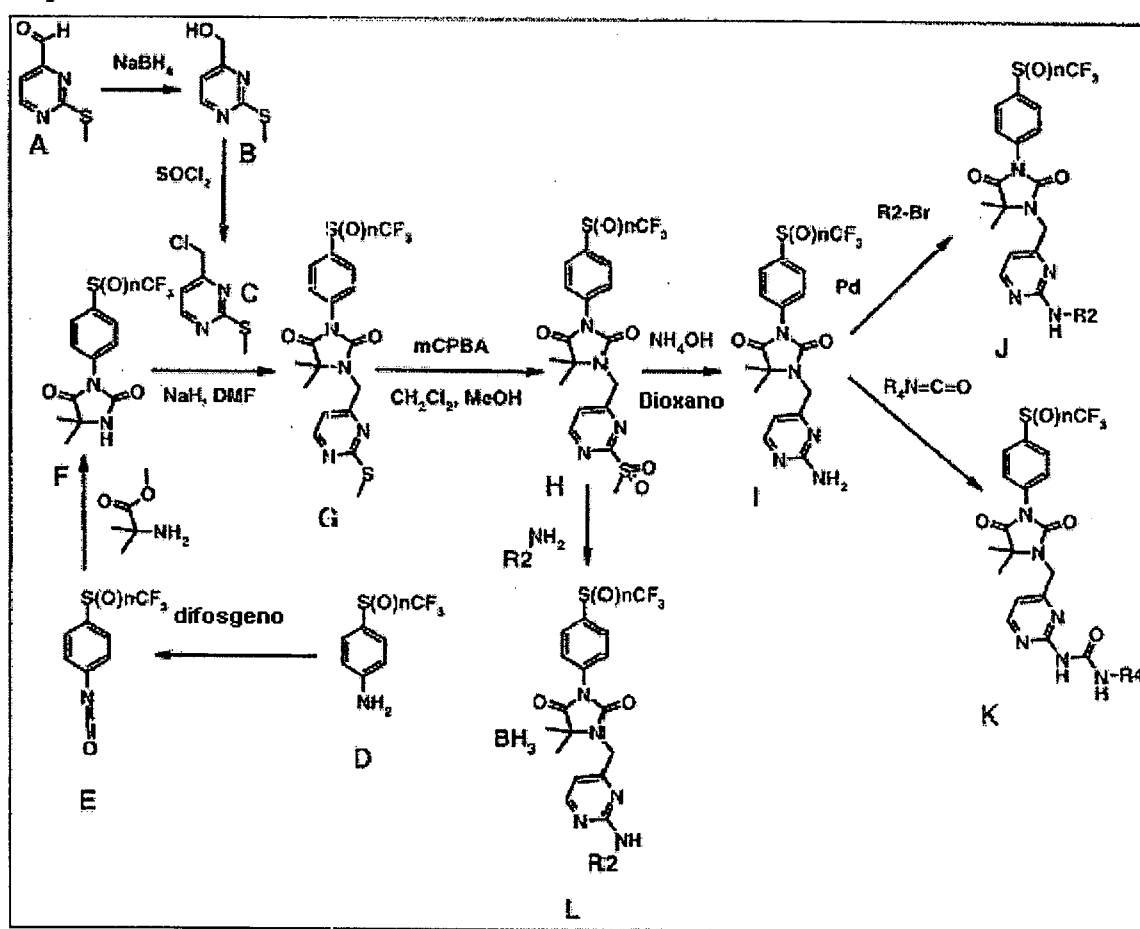
Los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos y principalmente de los métodos descritos en la bibliografía como, por ejemplo, los descritos por R. C. Larock en: Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

Los productos según la presente invención pueden prepararse principalmente como se indica en el Esquema General 1, el Esquema General 2 y el Esquema General 3 a continuación.

Las preparaciones de los ejemplos de la presente invención se proorcionan en las ilustraciones de los Esquemas siguientes.

Dichos esquemas de síntesis forman parte de la presente invención: así la presente invención tiene por objeto los procesos de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se definen en el Esquema General 1, constituido por el Esquema General 1A y por el Esquema General 1B, el Esquema General 2 y el Esquema General 3 anterior.

Esquema General 1A:



En el Esquema General 1A :

El alcohol B puede obtenerse mediante el tratamiento del  
15 aldehído A con un agente reductor tal como borohidruro de  
sodio, en un disolvente tal como metanol a una temperatura  
comprendida entre 0°C y 60°C como por ejemplo en las  
condiciones descritas por Wang, E. et al. (Heterocycles

2002, 57(11), 2021-2033.).

El producto clorado C puede obtenerse a partir del alcohol B, como en las condiciones descritas por Fucase K. et al. (Tetrahedron Lett, 1991, 32(32), 4019-4022) por tratamiento  
5 con cloruro de tionilo en presencia de DMF en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y 20°C.

El isocianato E puede obtenerse a partir de las anilinas D por tratamiento con difosgeno en un disolvente tal como  
10 dioxano o tolueno como por ejemplo en las condiciones descritas por Francis, J. E et al. (J. Med. Chem. (1991), 34(1), 281-90)

La hidantoína F puede obtenerse a partir del isocianato E por reacción con metil 2,2-dimetil glicinato en un  
15 disolvente tal como tolueno o N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y el reflujo del disolvente como describe por ejemplo Brana M. F. (J. Het. Chem. (2002), 39(2), 417-420.

El producto G puede prepararse por reacción de los  
20 productos F y C con hidruro de sodio en tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C tal como describe Johnson T. A. et al. (J. Am. Chem. Soc. (2002), 124, 11689-11698).

El producto de fórmula general H puede prepararse bien por  
25 reacción de G con el ácido metacloro perbenzoico en disolventes tales como una mezcla diclorometano metanol (90:10; v/v) o dicloro-1,2-etano a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C tal como describe Jeong, I. H. et al. (Bull Korean Chem Soc (2002), 23 (12), 1823-  
30 1826).

Bien por reacción de F con P (esquema general 1B) en presencia de hidruro de sodio en tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y  
35 60°C tal como se ha descrito para la preparación del compuesto G.

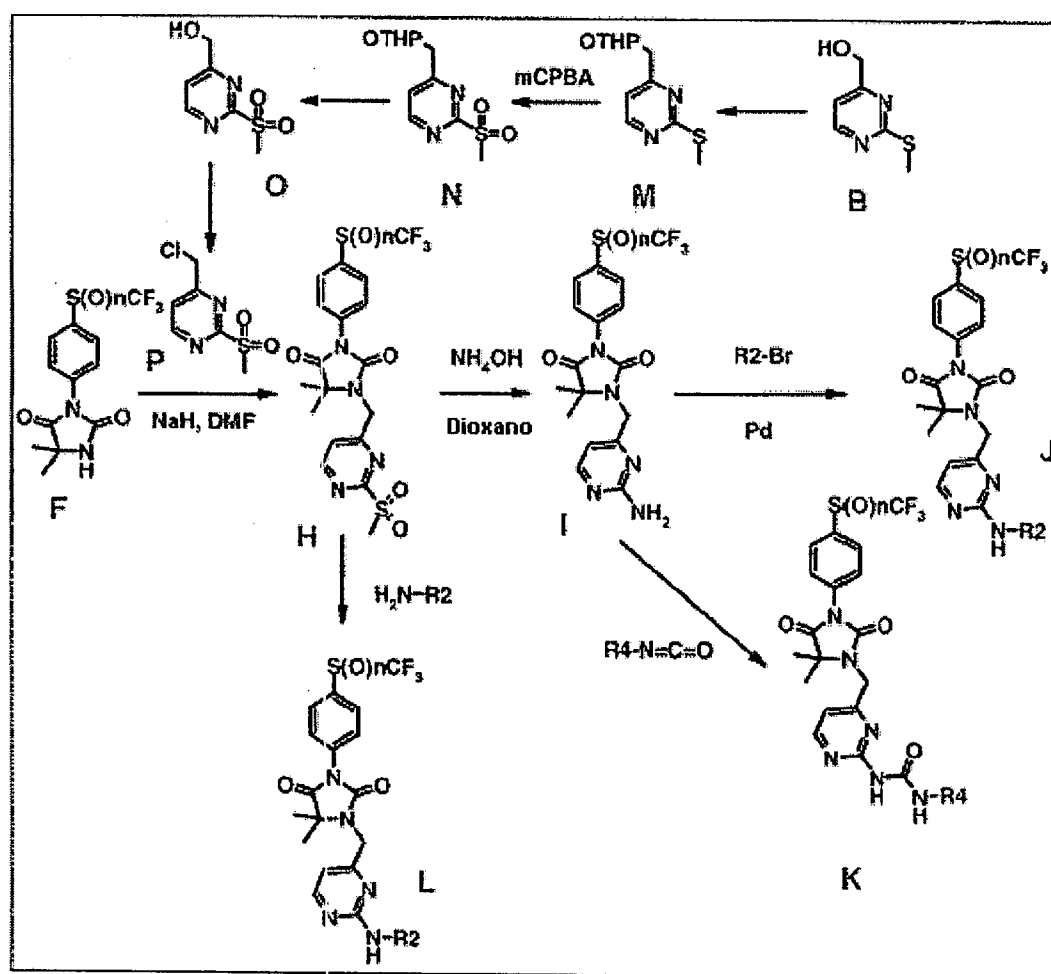
Los productos de fórmula general I y L pueden prepararse por reacción de H con amoniaco en disolución en agua y/o

dioxano o con una amina ( $\text{RNH}_2$ ) en disolución en dioxano en tubo sellado en microondas o calentando a temperaturas comprendidas entre  $40^\circ\text{C}$  y  $150^\circ\text{C}$  o tal como describe Font, D et al. (Synthesis (2002), (13), 1833-1842).

- 5 Los productos de fórmula J pueden prepararse a partir de I por reacción con un bromuro de arilo o de heteroarilo ( $\text{R}_2\text{-Br}$ ) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como acetato de paladio y de un ligando tal como Xantphos (9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno) en un  
10 disolvente tal como tolueno, dioxano o terc-butanol como por ejemplo en las condiciones descritas por BUCHWALD, S. L. et al. (J. Org. Chem. 2001, 66 (8), 2560-2565).

Los productos de fórmula general K pueden obtenerse por reacción de I con un isocianato ( $\text{R}_4\text{-N=C=O}$ ) utilizando los  
15 métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

Esquema General 1B:



En el Esquema General IB :

Los intermedios H para los que  $n = 2$  pueden prepararse tales como se describe en el esquema general 1A y los intermedios H para los que  $n = 0$  pueden prepararse tales

5 como se describe en el esquema general 1B

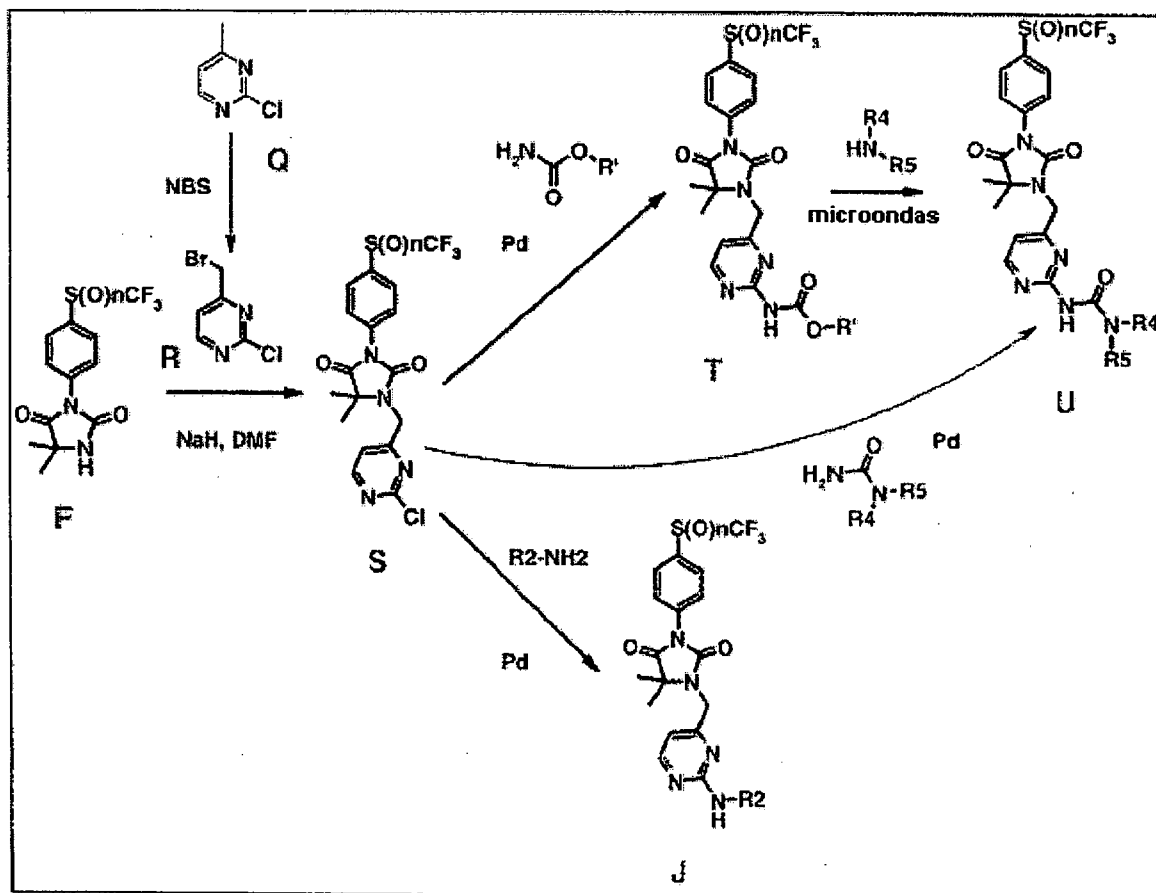
El producto M puede obtenerse por tratamiento del alcohol B con 3,4-dihidro-2H-pirano en diclorometano en presencia de ácido para-toluen sulfónico a una temperatura de 20°C tal como describe Greene T. W. et al. (protective groups in  
10 organic chemistry, John Wiley & sons 1991, segunda edición).

El producto N puede prepararse por oxidación del azufre siguiendo las condiciones descritas para el producto H.

El producto O puede prepararse por desprotección del  
15 producto N tal como describe Greene T. W. et al. (protective groups in organic chemistry, John Wiley & sons 1991, sgunda edición)

El producto P puede prepararse por halogenación del alcohol O tal como se ha descrito en la preparación del producto C.

Esquema General 2:



En el Esquema General 2 :

R' representa alquilo o arilo tal como se ha definido en R3

- 5 El producto R puede prepararse por bromación del producto Q en presencia de N-bromosuccinimida en un disolvente tal como tetracloruro de carbono como describe Brown, D. J. et al. (Aust J Chem (1974), 2251).

- 10 El producto S puede prepararse a partir de los productos R y F tal como se ha descrito en la preparación del producto G.

- 15 El producto T puede prepararse a partir de S por reacción con un carbamato (NH<sub>2</sub>COOR') en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el descrito en la preparación de J.

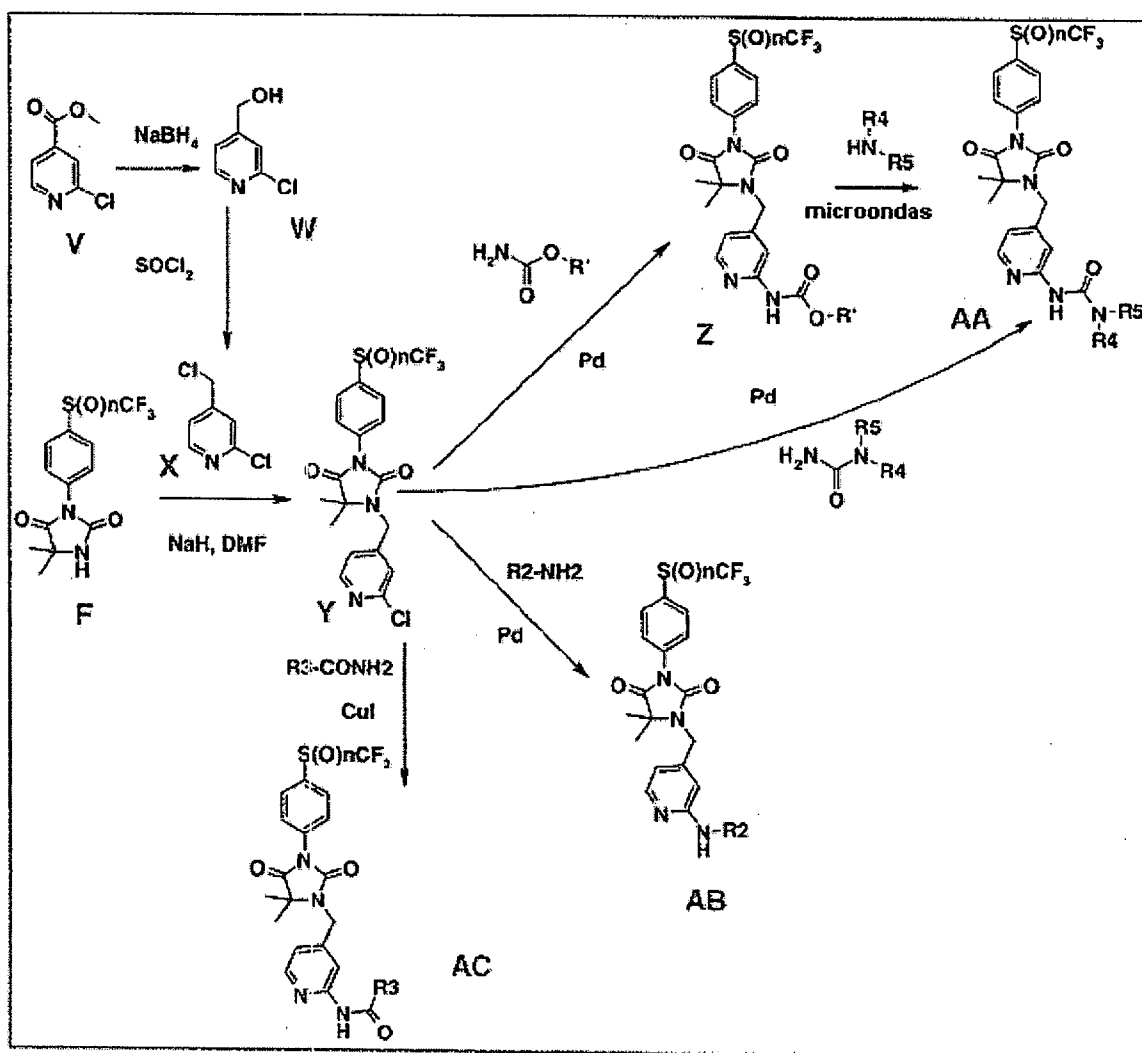
El producto U puede prepararse bien por reacción del carbamato T con una amina en un disolvente tal como N-metilpirrolidinona o tolueno a una temperatura comprendida

entre 50°C y la temperatura de reflujo del disolvente o en microondas tal como describe Manov-Yuvenskii V. I et al. (Zh. Prikl. Khim. (1993), 66 (6), 1319-1327).

Bien a partir de S por reacción con una urea (NH<sub>2</sub>CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el descrito en la preparación de J.

El producto J puede prepararse a partir de S por reacción con una amina (R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como acetato de paladio y de un ligando tal como Xantphos en un disolvente tal como tolueno, dioxano o terc-butanol como por ejemplo en las condiciones descritas por BUCHWALD, S. L. et al. (J. Org. Chem. 2001, 66 (8), 2560-2565).

Esquema General 3:



185

En el Esquema General 3 :

R' representa alquilo o arilo tal como se ha definido en R3  
El alcohol W puede prepararse por reducción del éster V con  
un agente de reducción tal como borohidruro de sodio en un  
5 disolvente tal como etanol a una temperatura comprendida  
entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente como  
describe Zanka, A. et al. (Synlett (1999), (10), 1636-1638).  
El producto X se prepara por cloración del alcohol W tal  
como se ha descrito en la preparación de C.

10 El producto Y puede prepararse a partir de los productos F  
y X utilizando las condiciones descritas para la  
preparación de G

El producto Z puede prepararse a partir del producto Y y  
del carbamato (NH<sub>2</sub>COOR') utilizando las condiciones  
15 descritas para la preparación de J

El producto AA puede prepararse bien por reacción del  
producto Z con una amina (NHR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>) como en las condiciones  
descritas para el producto U

Bien por reacción del producto Y con una urea (NH<sub>2</sub>CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)  
20 como en las condiciones descritas para el producto J

El producto AB puede prepararse a partir del producto Y y  
de la amina (NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) como en las condiciones descritas para  
la preparación del producto J.

El producto AC puede prepararse a partir del producto Y y  
25 de la amida (NH<sub>2</sub>COR<sub>3</sub>) en presencia de un catalizador de  
cobre como describe Buchwald S. L. et al. (J. Am. Chem.  
Soc. (2001), 123, 7727-7729)

En dichas preparaciones de los productos de fórmula (I)  
según la presente invención, los productos de partida, los  
30 intermedios y los productos de fórmula (I), que pueden  
estar en forma protegida, pueden someterse, si es necesario  
o se desea, a una o varias de las reacciones de  
transformación siguientes, en cualquier orden:

- a) una reacción de esterificación de la función ácido,
- 35 b) una reacción de saponificación de la función éster en  
función ácido,
- c) una reacción de oxidación del grupo alquiltio en el

106

sulfóxido o la sulfona correspondiente,

- d) una reacción de transformación de la función cetona en función oxima,
  - e) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificada en función alcohol,
  - f) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o también de la función hidroxilo en función alcoxi,
  - g) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído, ácido o cetona,
  - h) una reacción de transformación del radical nitrilo en tetrazolilo,
  - i) una reacción de reducción de los compuestos nitrados en compuestos aminados,
  - j) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar funciones reactivas protegidas,
  - k) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
  - l) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados, estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.
- Se puede señalar que tales reacciones de transformación de sustituyentes en otros sustituyentes se pueden realizar igualmente sobre los productos de partida así como sobre los intermedios, tales como se han definido anteriormente, antes de proseguir la síntesis según las reacciones indicadas en el procedimiento descrito anteriormente.
- En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos tales como, por ejemplo, los grupos hidroxilo, acilo, carboxi libres o amino y monoalquilamino, imino, tio, .. que pueden, por lo tanto, estar protegidos con grupos protectores apropiados.
- Se pueden utilizar grupos protectores convencionales según

las prácticas convencionales usuales como las descritas por ejemplo por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de  
5 ejemplos de protección de funciones reactivas:

- los grupos hidroxilo se pueden proteger por ejemplo con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropiraniilo, bencilo o acetilo,
- 10 - los grupos amino se pueden proteger por ejemplo con radicales acetilo, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,
- los grupos acilo, tal como el grupo formilo, se pueden  
15 proteger por ejemplo en forma de cetales o de tiocetales cíclicos o no cíclicos, tales como el dimetil o dietilcetal o el etilendioxycetal o el dietiltiocetal o el etilenditiocetal,
- las funciones ácido de los productos descritos  
20 anteriormente se pueden, si se desea, amidar con una amina primaria o secundaria, por ejemplo en cloruro de metileno en presencia, por ejemplo, de hidrocloreuro de 1-etil-3-(dimetilaminopropil) carbodiimida a temperatura ambiente,
- las funciones ácido se pueden proteger por ejemplo en  
25 forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente degradables, tales como los ésteres bencílicos o terc-butílicos o ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Estas reacciones a) a k) indicadas anteriormente se  
30 pueden realizar, por ejemplo, como se indica a continuación:

a) Los productos descritos anteriormente pueden ser objeto, si se desea, sobre las eventuales funciones carboxi, de reacciones de esterificación que pueden realizarse según  
35 los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster

en función ácido de los productos descritos anteriormente se pueden realizar, si se desea, en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica, principalmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo  
5 con sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también con ácido clorhídrico o sulfúrico.

c) Los grupos alquiltio opcionales de los productos descritos anteriormente, en los que el radical alquilo está  
10 opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, principalmente flúor, se pueden transformar, si se desea, en las funciones sulfóxido o sulfona correspondientes en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, tales como por ejemplo con  
15 perácidos, como por ejemplo el ácido peracético o el ácido metacloroperbenzoico, o también con ozono, oxono, peryodato de sodio en un disolvente tal como por ejemplo cloruro de metileno o dioxano a temperatura ambiente.

La obtención de la función sulfóxido se puede  
20 favorecer con una mezcla equimolar del producto que comprende un grupo alquiltio y el reactivo, tal como principalmente un perácido.

La obtención de la función sulfona se puede favorecer con una mezcla del producto que comprende un grupo  
25 alquiltio con un exceso del reactivo, tal como principalmente un perácido.

d) La reacción de transformación de una función cetona en oxima se puede realizar en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, tal como  
30 principalmente una acción en presencia de una hidroxilamina, opcionalmente O-sustituida, en un alcohol, tal como por ejemplo etanol, a temperatura ambiente o calentando.

e) Las opcionales funciones carboxi libre o esterificado de  
35 los productos descritos anteriormente se pueden reducir, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica: las eventuales funciones carboxi

esterificado pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica y principalmente con hidruro de litio y de aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.

Las funciones carboxi libre opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden reducir, si se desea, a función alcohol especialmente con hidruro de boro.

f) Las funciones alcoxi opcionales, tales como principalmente metoxi, de los productos descritos anteriormente se pueden transformar, si se desea, en función hidroxilo en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo, con tribromuro de boro en un disolvente, tal como por ejemplo cloruro de metileno, con bromhidrato o clorhidrato de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o ácido trifluoroacético a reflujo.

g) Las funciones alcohol opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden transformar, si se desea, en función aldehído o ácido por oxidación en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, tales como por ejemplo por acción del óxido de manganeso para obtener los aldehídos o del reactivo de Jones para obtener los ácidos.

h) Las funciones nitrilo opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden transformar, si se desea, en tetrazolilo en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, tales como por ejemplo por cicloadición de un aziduro metálico, tal como por ejemplo el aziduro de sodio, o un aziduro de trialquilestaño sobre la función nitrilo, así como se indica en el método descrito en el artículo cuya referencia se da a continuación:

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. et al.

Se puede señalar que la reacción de transformación de un carbamato en urea y especialmente de un

sulfonilcarbamato en sulfonilurea se puede realizar por ejemplo a reflujo de un disolvente, como por ejemplo tolueno, en presencia de la amina adecuada.

5 Se entiende que las reacciones descritas anteriormente se pueden realizar como se ha indicado o también, si llega el caso, según otros métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

10 i) La eliminación de grupos protectores tales como por ejemplo los indicados anteriormente puede realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica principalmente por hidrólisis ácida realizada con un ácido tal como ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-toluensulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por hidrogenación catalítica.

15 El grupo ftalimido se puede eliminar con hidrazina.

Se encontrará una lista de los diferentes grupos protectores utilizables por ejemplo en la patente BF 2 499 995.

20 j) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

25 k) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden preparar por desdoblamiento de los racémicos según los métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

Las funciones reactivas opcionales que se protegen opcionalmente son principalmente las funciones hidroxilo o amino. Se utilizan para proteger estas funciones los grupos protectores usuales. Se pueden citar, por ejemplo, los siguientes grupos protectores del radical amino: terc-butilo, terc-amilo, tricloroacetilo, cloroacetilo, benzhidrilo, tritilo, formilo y benciloxicarbonilo.

35 Como grupo protector del radical hidroxilo se pueden citar los radicales tales como formilo, cloroacetilo, tetrahidropiraniilo, trimetilsililo y terc-

butildimetilsililo.

Se entiende que la lista anterior no es limitativa y que se pueden utilizar otros grupos protectores, por ejemplo, conocidos en la química de los péptidos. Una lista  
5 de tales grupos protectores se encuentra por ejemplo en la patente francesa BF 2.499.995 cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

Las reacciones de eliminación opcionales de los grupos protectores se realizan como se indica en dicha patente BF  
10 2.499.995. La forma preferida de eliminación es la hidrólisis ácida por medio de ácidos elegidos entre los ácidos clorhídrico, bencenosulfónico o paratoluensulfónico, fórmico o trifluoroacético. Se prefiere el ácido clorhídrico.

15 La reacción de hidrólisis opcional del grupo  $>C=NH$  en grupo cetona se realiza igualmente de forma preferente por medio de un ácido tal como el ácido clorhídrico acuoso, por ejemplo a reflujo.

Un ejemplo de eliminación del grupo  
20 terbutildimetilsililo mediante el ácido clorhídrico se proporciona a continuación en los ejemplos.

- La esterificación opcional de un radical OH libre se realiza en las condiciones clásicas. Se puede utilizar, por ejemplo, un ácido o un derivado funcional, por ejemplo un  
25 anhídrido tal como el anhídrido acético en presencia de una base tal como la piridina.

La esterificación o la salificación opcional de un grupo COOH se realiza en las condiciones clásicas conocidas por el experto en la técnica.

30 La amidificación opcional de un radical COOH libre se realiza en condiciones clásicas. Se puede utilizar una amina primaria o secundaria sobre un derivado funcional del ácido por ejemplo un anhídrido simétrico o mixto.

Los productos de partida utilizados para preparar los  
35 productos de fórmula (I) según la presente invención pueden ser conocidos y estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos conocidos por el experto en la

técnica.

Los productos objeto de la presente invención están dotados de propiedades farmacológicas interesantes: se ha constatado que poseen principalmente propiedades  
5 inhibidoras de proteínas quinasas.

Entre estas proteínas quinasas se cita principalmente IGF1R.

Los ensayos proporcionados en la parte experimental a continuación ilustran la actividad inhibidora de los  
10 productos de la presente invención frente a tales proteínas quinasas.

Estas propiedades hacen por lo tanto que los productos de fórmula general (I) de la presente invención se puedan utilizar como medicamentos para el tratamiento de tumores  
15 malignos.

Los productos de fórmula (I) pueden ser igualmente utilizados en el campo veterinario.

La invención tiene por lo tanto por objeto la aplicación, como medicamentos, de los productos de fórmula  
20 general (I) aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

La invención tiene especialmente por objeto la aplicación, como medicamentos, de los productos cuyos nombres se citan a continuación:

- 25 - 1-({2-[(2,5-diclorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}piperidin-1-  
30 carboxamida
- 3,4-dicloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}benzamida
- 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)-  
35 sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-metilurea
- 1-({2-[(2,5-difluorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-

- dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 3,5-dicloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}benzamida
- 5 - 2-cloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-6-fluoro-3-metilbenzamida
- 3-({4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}amino)-N,N-dimetilbenzamida
- 10 - 1-[(2-{[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 15 - 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea
- 5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 20 - 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea
- 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 25 - 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 30 - 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 35 - 1-({2-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-

2,4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con

5 ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

Los productos pueden administrarse por vía parenteral, bucal, perlingual, rectal o tópica.

10 La invención tiene también por objeto las composiciones farmacéuticas, caracterizadas por comprender, como principio activo, al menos uno de los medicamentos de fórmula general (I).

Estas composiciones pueden presentarse en forma de  
15 disoluciones, de suspensiones inyectables, de comprimidos, comprimidos recubiertos, de cápsulas, de jarabes, de supositorios, de cremas, de pomadas y de lociones. Estas formas farmacéuticas se preparan según los métodos usuales. El principio activo se puede incorporar a los excipientes  
20 empleados habitualmente en estas composiciones, tales como los vehículos acuosos o no, talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes  
25 y conservantes.

La dosis habitual, variable según el sujeto tratado y la afección que se va a tratar, puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 500 mg por día en seres humanos, por vía oral.

La presente invención se refiere también a la  
30 utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a inhibir la actividad de proteínas quinasas y principalmente de una  
35 proteína quinasa.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido

(95)

anteriormente o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa.

La presente invención se refiere así a la utilización  
5 de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína quinasa se elige entre el grupo siguiente: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1,  
10 IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2, VEGFR, AKT y Raf.

La presente invención se refiere así especialmente a la utilización de productos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula  
15 (I) en la que la proteína quinasa es IGF1R.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de productos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula  
20 (I), en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular e igualmente se refiere a esta utilización en un mamífero.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I), tal como se ha definido  
25 anteriormente, o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína quinasa y,  
30 particularmente, de tal enfermedad en un mamífero.

La presente invención se refiere a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la  
35 preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad que pertenece al grupo siguiente: trastornos de la proliferación de vasos sanguíneos, trastornos

196

fibróticos, trastornos de la proliferación de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatías, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular, enfermedades en oncología y cánceres.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar enfermedades en oncología.

La presente invención se refiere especialmente a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar los cánceres.

Entre estos cánceres, la presente invención se refiere muy especialmente al tratamiento de tumores sólidos o al tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

Entre estos cánceres, la presente invención se refiere muy especialmente al tratamiento del cáncer de mama, de estómago, de colon, de pulmones, de ovarios, de útero, de cerebro, de riñón, de laringe, del sistema linfático, del tiroides, del aparato genitourinario, del conducto que incluye la vesícula y la próstata, del cáncer de huesos, del páncreas y de melanomas.

La presente invención se refiere también más especialmente al tratamiento del cáncer de mama, de colon y de pulmones.

La presente invención se refiere también a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de cánceres.

197

Como medicamentos según la presente invención destinados a la quimioterapia de cánceres, los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden utilizarse solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o  
5 alternativamente en asociación con otros agentes terapéuticos.

La presente invención se refiere así principalmente a composiciones farmacéuticas tales como las definidas anteriormente que contienen además, principios activos de  
10 otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.

Tales agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados comúnmente.

Como ejemplos de inhibidores conocidos de proteínas quinasas, se pueden citar principalmente la butirolactona, flavopiridol,  
15 2-(2-hidroxietilamino)-6-bencilamino-9-metilpurina, olomucina, Glivec, así como Iressa.

Los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden utilizarse igualmente de forma ventajosa en combinación con agentes antiproliferativos: como  
20 ejemplos de tales agentes antiproliferativos pero sin limitarse sin embargo a esta lista, se pueden citar los inhibidores de la aromatasa, los antiestrógenos, los inhibidores de topoisomerasa I, los inhibidores de topoisomerasa II, los agentes activos sobre los  
25 microtúbulos, los agentes de alquilación, los inhibidores de la histona desacetilasa, los inhibidores de la farnesil transferasa, los inhibidores de la COX-2, los inhibidores de MMP, los inhibidores de mTOR, los antimetabolitos antineoplásicos, los compuestos de platino, los compuestos  
30 que hacen disminuir la actividad de las proteínas quinasas y también los compuestos antiangiogénicos, los agonistas de la gonadorrelina, los antiandrógenos, las bengamidas, los bifosfonatos y el trastuzumab.

Se pueden citar también como ejemplos, los agentes  
35 antimicrotubulínicos como los taxoides, los alcaloides de vinca, los agentes alquilantes tales como la ciclofosfamida, los agentes intercalantes del ADN como el

cis-platino, los agentes que interaccionan sobre la topoisomerasa como la camptotecina y derivados, las antraciclinas como la adriamicina, los antimetabolitos como el 5-fluoroacilo y derivados y análogos.

5 La presente invención se refiere por lo tanto a productos de fórmula (I) como inhibidores de proteínas quinasas, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los  
10 ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I), así como sus profármacos.

La presente invención se refiere especialmente a  
15 productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente como inhibidores de IGF1R.

La presente invención se refiere más especialmente a productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente como inhibidores de IGF1R.

20

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registran en espectrómetros BRUKER a 400 MHz (AVANCE DRX-400) o a 300 MHz (BRUKER AVANCE DPX-300). Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm ( $\delta$  en ppm) - en el disolvente  
25 dimetilsulfóxido - d<sub>6</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) referido a 2,50 ppm a la temperatura de 30°C.

Los espectros de Masas se realizaron, bien en electropulverización (ES) en equipo Q-Tof-2 (Micromass), ZQ (Micromass) y Quattro Premier (Micromass), bien en impacto  
30 electrónico (IE); 70 eV; equipo Micromass GCTof Premier, bien en ionización química (IC); gas reactante amoniac; equipo Micromass GCTof.

La LCMS se realiza en Columna Hypersil Gold C18 3x50 mm de diámetro de partículas : 3 $\mu$ m

35 Condiciones iniciales :

Disolvente A: Agua con 0,05 % TFA

95%

Disolvente B: Acetonitrilo con 0,05 % TFA 5%

Caudal 0,9 ml Presión a  $t_0$  : 145b volumen inyectado : 5  $\mu$ L

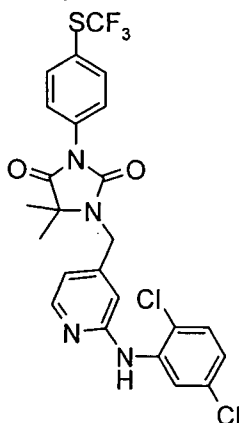
GRADIENTE en 7mn

|   | Tiempo | %A | %B |
|---|--------|----|----|
| 5 | 0      | 95 | 5  |
|   | 5      | 5  | 95 |
|   | 5,5    | 5  | 95 |
|   | 6,5    | 95 | 5  |
|   | 7      | 95 | 5  |

- 10 Detector U.V. DAD :  $200 < \lambda < 400$  nm, las masas se determinan mediante electropulverización (ES+) en el equipo Q-Tof-2 (Micromass)

Los ejemplos cuya preparación sigue ilustran la presente invención sin limitarla.

- 15 **Ejemplo 1:** 1-({2-[(2,5-diclorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



- Etapas e)** : 1-({2-[(2,5-diclorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 20 A una disolución de 0,8 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida
- 25 en la etapa d) siguiente, de 80 ml de tolueno y de 0,45 g de 2,5-dicloroanilina, en atmósfera inerte de argón a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 0,17 g de acetato de paladio, 0,48 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 2,4 g de carbonato de cesio.

200

- El medio de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, diclorometano como eluyente). Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida. Se obtienen así 0,46 g de 1-({2-[(2,5-diclorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :
- 10 Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,58 (s, 2H); 6,92 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,03 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,13 (s ancho, 1H); 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,46 (s, 1H)
- 15 Espectro de Masas (ES) : m/z=555 [M+H]<sup>+</sup> pico base

**Etapas d)** : 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

- A una disolución de 5 g de 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida
- 20 en la etapa c) siguiente en 220 ml de THF anhidro, en atmósfera inerte de argón a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 0,9 g de hidruro de sodio, se mantiene la agitación a esta temperatura durante 30 minutos y se añade una disolución de 3 g de 2-cloro-4-(clorometil)piridina
- 25 obtenida en la etapa b) siguiente en 10 ml de THF anhidro. Se calienta el medio de reacción a 60°C durante 48 horas. El medio de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra en vacío y se purifica
- 30 mediante cromatografía en sílice 40-60 µm (eluyentes diclorometano/acetato de etilo 97/03 en volumen). Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida. Se obtienen así 1,17 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-
- 35 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

20

PF 111°C

Espectro de Masas (IC):  $m/z=447$   $MNH_4^+$ ,  $m/z=430$   $[M+H]^+$  pico base

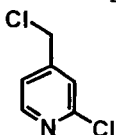
**Etapa c)** : 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]-fenil}imidazolidin-2,4-diona

A una disolución de 4 g de 4-(trifluorometil)tio-fenil isocianato en 40 ml de tolueno, en atmósfera inerte de argón a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 5,12 ml de trietilamina y 2,8 g de clorhidrato del éster metílico del ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico. La mezcla así obtenida se lleva a reflujo durante 24 horas y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida, el resto obtenido se recoge con éter etílico y se filtra. El sólido así obtenido se recoge con diclorometano y se lava con agua para proporcionar 2,76 g de 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1H$  a 300 MHz : 1,44 (s: 6H); 7,62 (d ancho,  $J = 8,5$  Hz: 2H); 7,85 (d ancho,  $J = 8,5$  Hz: 2H); 8,72 (mf: 1H).

Espectro de Masa (IC) :  $m/z=322$   $MNH_4^+$

**Etapa b)** : 2-cloro-4-(clorometil)piridina



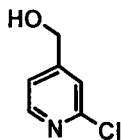
A una disolución de 11,3 g de (2-cloropiridin-4-il)metanol obtenido en la etapa a) siguiente en 200mL de diclorometano se añaden 6,896mL de cloruro de tionilo y 2,1mL de dimetilformamida, la mezcla de reacción se agita durante 3h y se añaden, gota a gota, 50mL de agua. La disolución se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío para proporcionar 12,8 g (100%) de producto en forma

202

de un líquido ámbar utilizado tal cual sin más purificación.

$R_f$ CCM sílice = 0,44 (eluyente diclorometano).

**Etapa a)**: (2-Cloro-piridin-4-il)-metanol



5

A una disolución de 14,85 g del éster etílico del ácido 2-cloroisonicotínico en 300mL de etanol se añaden bajo argón, 9,08 g de borohidruro de sodio en pequeñas partes a 40°C durante 45min. Después de la adición, la mezcla de reacción

10

se agita durante 15 minutos y después la temperatura se incrementa gradualmente hasta reflujo que se mantiene durante 4h. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden 50mL de una disolución saturada de cloruro de amonio y los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El

15

resto se recoge en 200mL de agua y se extrae con 3x100mL de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con 2x100mL de disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporar bajo presión reducida, el producto se obtiene en forma de un

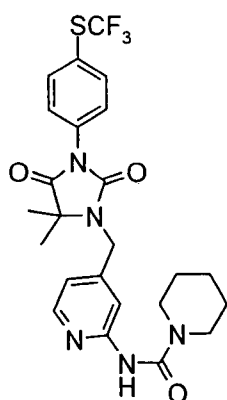
20

sólido blanco 11,4 g.

$R_f$ CCM sílice = 0,38 (eluyente diclorometano/metanol 90/10).

**Ejemplo 2:** N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}piperidin-1-carboxamida

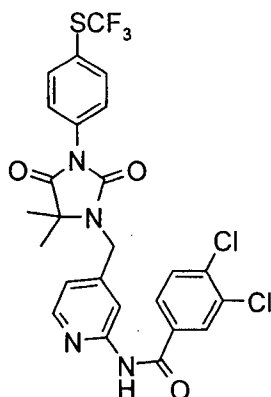
25



El producto se prepara siguiendo el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir de 0,4 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
 5 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa d) del ejemplo 1 y de 0,18 g de 1-piperidincarboxamida en lugar de 2,5-dicloroanilina utilizada en el ejemplo 1. Después de purificar mediante  
 10 cromatografía flash con columna rellena (SiO<sub>2</sub>, diclorometano/metanol 98/ 02 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,21 g de N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}piperidin-1-carboxamida cuyas características son las  
 15 siguientes :  
 Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : de 1,39 a 1,60 (m, 6H); 1,41 (s, 6H); 3,42 (m, 4H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (dd, J = 1,0 y 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,82 (s ancho, 1H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,05  
 20 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z=522 [M+H]<sup>+</sup> pico base

**Ejemplo 3:** 3,4-dicloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}benzamida

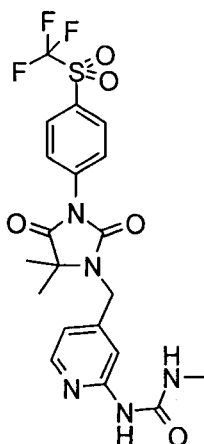


A una disolución de 0,7 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-

- 5 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa d) del ejemplo 1, de 70 mL de dioxano y de 0,63 g de 3,4-diclorobenzamida, en atmósfera inerte de argón a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 0,16 g de yoduro de cobre, 0,11 g de bis-metilciclohexanodiamina y 0,665 g de carbonato de potasio. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, diclorometano/acetato de etilo 95/05 en volumen como eluyentes). Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida. Se obtienen así 0,49 g de 3,4-dicloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}benzamida cuyas características son las siguientes :
- 20 Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,69 (s, 2H); 7,25 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,98 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 8,21 (s ancho, 1H); 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,05 (s, 1H).

- 25 Espectro de Masas (ES) : m/z=583 [M+H]<sup>+</sup> pico base

**Ejemplo 4:** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-metilurea.

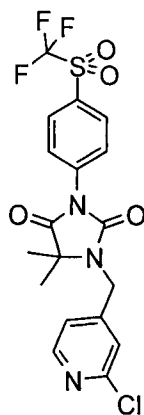


**Etap** **a** **c** : 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-metilurea.

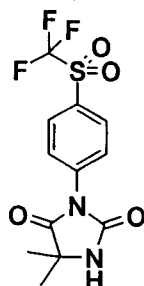
- 5 A una disoluci3n de 0,69 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa b) anterior en 20mL de dioxano se a~aden sucesivamente bajo arg3n, 0,166 g de metil urea,
- 10 1,85 g de carbonato de cesio, 0,104 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 0,33 g de acetato de paladio. La mezcla de reacci3n se calienta a reflujo durante 2,5 horas, se concentra bajo presi3n reducida y el resto se purifica en columna de s~ilice eluyendo con una mezcla de
- 15 ciclohexano y acetato de etilo (20/80 en vol~menes) para proporcionar 0,11 g de 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-metilurea cuyas caracter~isticas son las siguientes:
- 20 Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 2,73 (d, J = 5,0 Hz, 3H); 4,60 (s, 2H); 6,97 (dd, J = 2,0 y 5,5 Hz, 1H); 7,30 (s ancho, 1H); 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,17 (q ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 9,18 (s, 1H).
- 25 Espectro de Masas (ES) : m/z=500 [M+H]<sup>+</sup> pico base

**Etap** **a** : 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

206



- A una disolución de 5 g de 3-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa a) siguiente en 180mL de tetrahidrofurano se añaden sucesivamente bajo argón, 0,88 g de hidruro de sodio al 60% y 3,61 g de 2-cloro-4-clorometil-piridina. La disolución se calienta a reflujo durante 24h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua destilada, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) para proporcionar 2,29 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :
- Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 4,68 (s, 2H); 7,49 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,42 (s ancho, 1H); 8,07 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 8,31 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 8,37 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H).
- Espectro de Masas (ES) :  $m/z=462$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  pico base
- Etapa a)** : 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)-sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

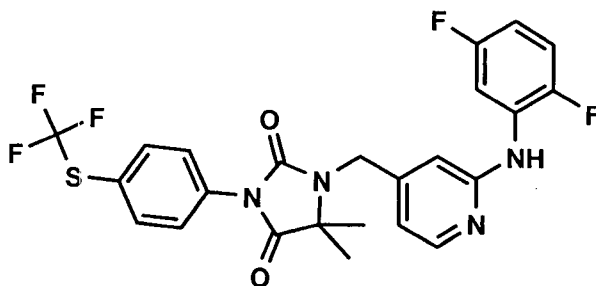


A una disolución de 9,56 mL de difosgeno en tolueno se añaden sucesivamente bajo argón y a  $-20^{\circ}\text{C}$ , 2,4 g de negro animal (negro 3S), 16,2 g de 4-trifluorosulfonilaniлина en 150 mL de tolueno seguidos de 200 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 13,26 g de éster metílico de 2,2-metilo glicina en 150 mL de tolueno seguidos de 50,55 mL de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 h, se vuelve a enfriar a temperatura ambiente y se filtra. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge con éter dietílico y el sólido formado se filtra y se seca para proporcionar 14,5 g de 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 7,99 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 8,27 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 8,81 (s ancho, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z=337$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  pico base

**Ejemplo 5:** 1-({2-[(2,5-difluorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



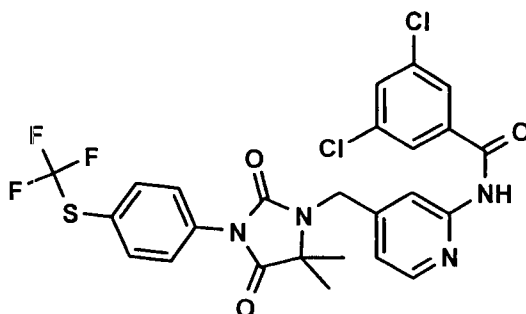
A una disolución de 42,9 mg de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa d) del ejemplo 1 y de 19,2 mg de 2,5-difluoroanilina en 5 mL de dioxano, bajo atmósfera inerte de argón, se añaden 2,2 mg de acetato de paladio, 6,9 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 123 mg de

carbonato de cesio. El medio de reacción se calienta a 120°C durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa HPLC (columna

5 C18 fase inversa, elución con un gradiente agua/acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético). Después de evaporar los disolventes bajo presión reducida se obtienen 26,4 mg de 1-((2-[(2,5-difluorofenil)amino]piridin-4-il)metil)-5,5-dimetil-3-{4-  
10 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :

LCMS: m/z=523,27 [M+H]<sup>+</sup>; RT: 1,95 min

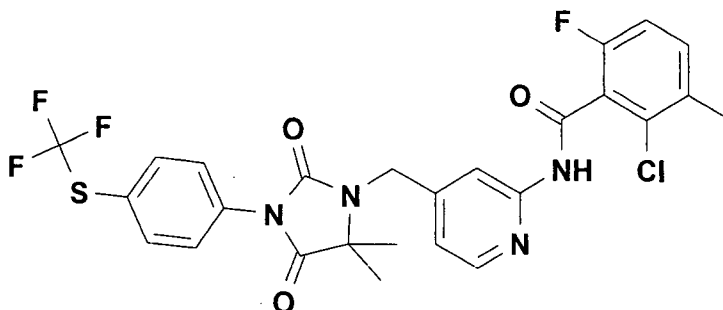
**Ejemplo 6:** 3,5-dicloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
15 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}benzamida



A una disolución de 42,9 mg de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida  
20 en la etapa d) del ejemplo 1 y de 28,2 mg de 3,5-diclorobenzamida en 5 mL de dioxano, bajo atmósfera inerte de argón, se añaden 2,2 mg de acetato de paladio, 6,9 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 123 mg de carbonato de cesio. El medio de reacción se calienta a  
25 120°C durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa HPLC (columna C18 fase inversa, elución con un gradiente  
agua/acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido  
30 trifluoroacético). Después de evaporar los disolventes bajo presión reducida se obtienen 22,6 mg de 3,5-dicloro-N-{4-

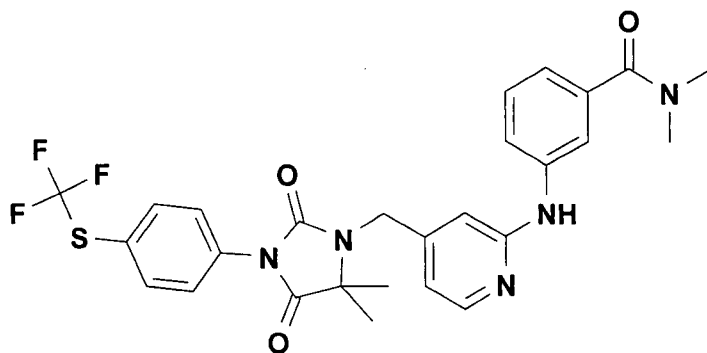
[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-  
2-il}benzamida cuyas características son las siguientes :  
LCMS: TR = 2,40 min m/Z=583,30 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 **Ejemplo 7:** 2-cloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-  
2-il}-6-fluoro-3-metilbenzamida



- 10 A una disolución de 42,9 mg de 1-[(2-cloropiridin-4-  
il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida  
en la etapa d) del ejemplo 1, y de 27,9 mg de 2-cloro-6-  
fluoro-3-metil-benzamida en 5 mL de dioxano, bajo atmósfera  
15 inerte de argón, se añaden 2,2 mg de acetato de paladio,  
6,9 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 123  
mg de carbonato de cesio. El medio de reacción se calienta  
a 120°C durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente  
y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se  
20 purifica mediante cromatografía preparativa HPLC (columna  
C18 fase inversa, elución con un gradiente  
agua/acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido  
trifluoroacético). Después de evaporar los disolventes bajo  
presión reducida se obtienen 18,2 mg de 2-cloro-N-{4-[(5,5-  
25 dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-  
2-il}-6-fluoro-3-metilbenzamida cuyas características son  
las siguientes :  
LCMS: m/Z=581,31 [M+H]<sup>+</sup>; RT: 2,28 min

**Ejemplo 8:** 3-({4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}amino)-N,N-dimetilbenzamida

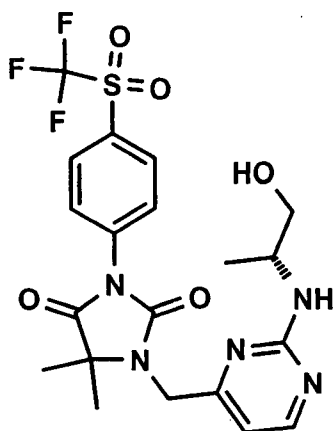


5 A una disolución de 42,9 mg de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida  
en la etapa d) del ejemplo 1, y de 24,4 mg de 3-Amino-N,N-  
10 dimetil-benzamida en 5 mL de dioxano, bajo atmósfera inerte  
de argón, se añaden 2,2 mg de acetato de paladio, 6,9 mg de  
9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 123 mg de  
carbonato de cesio. El medio de reacción se calienta a  
120°C durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente y  
15 se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se  
purifica mediante cromatografía preparativa HPLC (columna  
C18 fase inversa, elución con un gradiente  
agua/acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido  
trifluoroacético). Después de evaporar los disolventes bajo  
20 presión reducida se obtienen 33,2 mg de 3-({4-[(5,5-  
dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-  
2-il}amino)-N,N-dimetilbenzamida cuyas características son  
las siguientes :

25 LCMS: m/z=558,23 [M+H]<sup>+</sup>; RT: 1,46 min

**Ejemplo 9:** 1-[(2-{[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-amino}pirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

281



**Etapa d)** : 1-[(2-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}-  
pirimidin-4-il]metil]-5,5-dimetil-3-{4-

5 [(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

Una disolución de 100 mg de 5,5-dimetil-1-{[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-

[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

obtenida en la etapa c) siguiente y de 44,5 mg de (R)-2-

10 amino-1-propanol en 2 ml de dioxano se vierte en un tubo sellado con un septo de teflón. El tubo se pone en un horno

microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry) y la

disolución se agita a 120°C durante 1 hora. Después de

enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evapora

15 bajo presión reducida y el resto se purifica mediante cromatografía preparativa HPLC (columna C18 fase inversa,

elución con un gradiente agua/acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético). Después de liofilizar la

disolución se obtiene un sólido blanco que se trata con una

20 disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre

sulfato de sodio anhidro y se evapora para proporcionar

49,7 mg de 1-[(2-[[[(1R)-2-hidroxi-1-

metiletil]amino}pirimidin-4-il]metil]-5,5-dimetil-3-{4-

25 [(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

cuyas características son las siguientes :

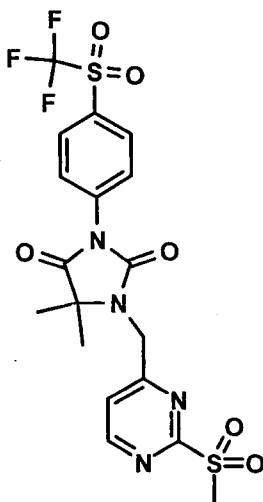
Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : d = 8,32 (d, 2H); 8,22 (d, 1H);

8,05 (d, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 4,65 (t, 1H);

4,46 (s, 2H); 3,93 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 1,48 (s, 6H);  
1,09 (s, 3H)

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 502 [M+H]^+$

**Etapa c)** : 5,5-dimetil-1-([2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil)-3-{4-  
5 [(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

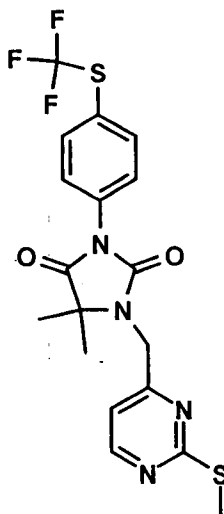


A una disolución de 4,90 g de 5,5-dimetil-1-([2-  
10 (metiltio)pirimidin-4-il]metil)-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida  
en la etapa b) siguiente en 80 ml de dicloroetano se añaden  
16,37 g de ácido 3-cloroperbenzoico (al 70%). La mezcla de  
reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y  
15 se vuelven a añadir 2,73 g de ácido 3-cloro-perbenzoico (al  
70%) y la mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 2  
horas. La disolución se lava dos veces con una disolución  
saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica  
se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el  
20 disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se  
purifica mediante cromatografía en columna de sílice  
eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo  
para proporcionar 4,30 g de 5,5-dimetil-1-([2-  
(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil)-3-{4-  
25 [(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona  
cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz :  $\delta$  = 9,06 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,03 (m, 3H); 4,89 (s, 2H); 3,43 (s, 3H); 1,51 (s, 6H)

Espectro de Masas (ES) :  $m/z$  = 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Etapa b):** 5,5-dimetil-1-{[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

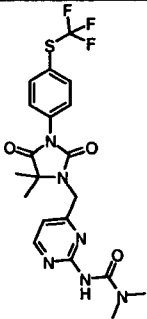
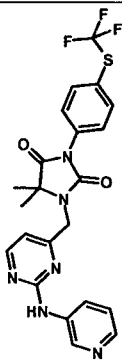
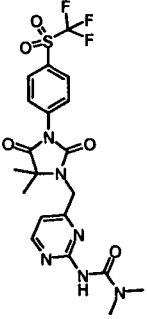
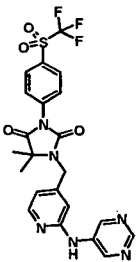


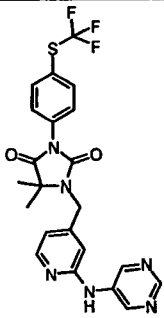
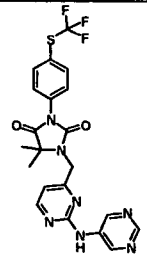
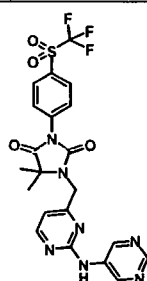
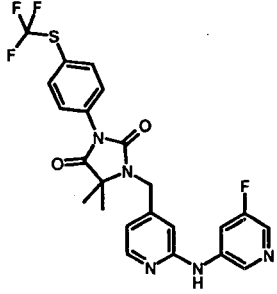
A una disolución de 1,00 g de 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa c) del ejemplo 1 en 10 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 0,087 g de hidruro de sodio a 0°C. Después de agitar durante 10 minutos, se añaden 2,88 g de una disolución al 40% de 4-bromometil-2-metiltio-pirimidina en hexano y la mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el resto se purifica mediante HPLC preparativa (columna C18 fase inversa, eluyendo con un gradiente agua/acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético). Después de liofilizar las fracciones, se obtienen 1,12 g de 5,5-dimetil-1-{[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 8,59 (d, 1H); 7,86 (d, 2H); 7,65 (d, 2H); 7,32 (d, 1H); 4,65 (s, 2H); 2,55-2,45 (s, 3H); 1,45 (s, 6H)

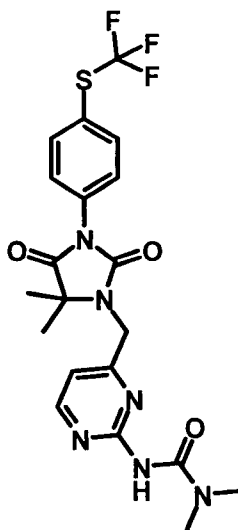
Espectro de Masas (ES) :  $m/z$  = 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los ejemplos 10 a 17 cuyos nombres y estructuras se describen a continuación, se preparan como se ha indicado anteriormente en los Esquemas generales.

| Estructura                                                                                                      | Nombre                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div></div> <div>ej 10</div>   | 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea      |
| <div></div> <div>ej 11</div>  | 5,5-dimetil-1-[[2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona         |
| <div></div> <div>ej 12</div> | 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea |
| <div></div> <div>ej 13</div> | 5,5-dimetil-1-[[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil]-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona    |

|                                                                                                         |                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>ej 14</b></p>   | <p>5,5-dimetil-1-[[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona</p>         |
|  <p><b>ej 15</b></p>   | <p>5,5-dimetil-1-[[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona</p>       |
|  <p><b>ej 16</b></p>  | <p>5,5-dimetil-1-[[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil]-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona</p>  |
|  <p><b>ej 17</b></p> | <p>1-([2-((5-fluoropiridin-3-il)amino)piridin-4-il]metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona</p> |

**Ejemplo 10:** 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea



**Etapa i)** : 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea

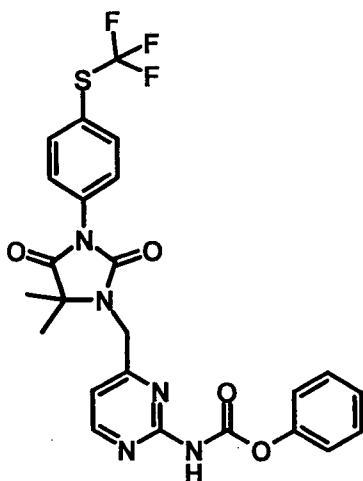
- 5 A una disolución de 90 mg de {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}carbamato de fenilo obtenido en la etapa h) siguiente en 4 mL de tetrahidrofurano se añaden 0,85 mL de una disolución 2M de dimetilamina en
- 10 tetrahidrofurano bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (98/2 en volúmenes) para
- 15 proporcionar 30 mg de 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 2,90 (s, 6H);

20 4,57 (s, 2H); 7,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,25 (s, 1H).

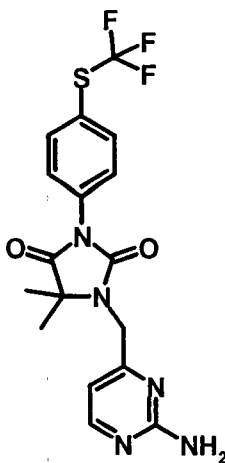
Espectro de Masas (ES) : m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup>

- Etapa h)** : {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}carbamato de fenilo
- 25



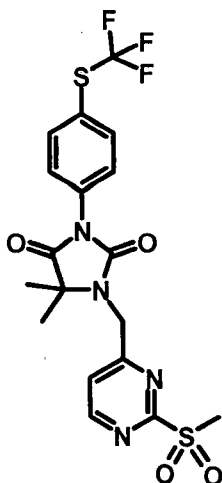
- A una disolución de 0,8 g de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa g) siguiente en 40 mL de tetrahidrofurano se añaden sucesivamente a 0°C bajo argón, 0,257 mL de piridina y 0,34 mL de cloroformato de fenilo y la disolución se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recoge en acetato de etilo, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico concentrado, con agua, una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, una disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar la disolución se concentra bajo presión reducida y el resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (65/35 en volúmenes) para proporcionar 0,68 g de {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}carbamato de fenilo cuyas características son las siguientes :
- Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,46 (s, 6H); 4,67 (s, 2H); 6,75 (m, 3H); de 7,02 a 7,50 (m, 3H); 7,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,82 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,61 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,30 (s, 1H).
- Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{H}]^+$
- Etapa g)** : 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

218

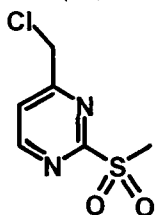


- A una disolución de 0,49 g de 5,5-dimetil-1-[[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa f) siguiente en 2,2 mL de dioxano se añaden 2,2 mL de amoníaco concentrado. La mezcla de reacción se calienta con microondas a 120°C durante 1 hora, se deja a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (75/25 en volúmenes) para proporcionar 0,31 g de 1-[[2-aminopirimidin-4-il]metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :
- Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 4,41 (s, 2H); 6,59 (s, 2H); 6,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H).
- Espectro de Masas (IE): m/z=411: [M]<sup>+</sup> (pico base)
- m/z=396: [M]<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>
- m/z=303: [M]<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>
- m/z=109: [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

**Etapa f)** : 5,5-dimetil-1-[[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



- Se añaden 1,32 g de 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa c) del ejemplo 1 bajo argón a una suspensión de
- 5 0,26 g de hidruro de sodio en 30 mL de dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas se añade una disolución de 1,35 g de 4-(clorometil)-2-(metilsulfonil)pirimidina obtenida en la etapa e) siguiente en 5 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita
- 10 durante 15 horas a temperatura ambiente, se vierte en agua destilada y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se lava sucesivamente con agua, con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se
- 15 purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (65/35 en volúmenes) para proporcionar 0,35 g de 5,5-dimetil-1-{[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas
- 20 características son las siguientes :
- Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,49 (s, 6H); 3,41 (s, 3H); 4,88 (s, 2H); 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,99 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,04 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H).
- 25 Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 475$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 $m/z=473$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

**Etapa e)** : 4-(clorometil)-2-(metilsulfonil)pirimidina

A una disolución de 1,2 g de [2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metanol obtenido en la etapa d) siguiente en 28 mL de diclorometano se añaden sucesivamente 2,28 mL de dimetilformamida y 0,56 mL de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1,3 g de 4-(clorometil)-2-(metilsulfonil)pirimidina cuyas características son las siguientes :

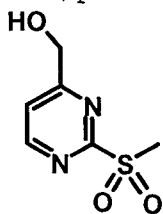
Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 3,42 (s, 3H); 4,95 (s, 2H); 7,99 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,12 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H)

Espectro de Masas (IE):  $m/z=206$ :  $[\text{M}]^+$

$m/z=191$ :  $[\text{M}]^+ - \text{CH}_3$

$m/z=142$ :  $[\text{M}]^+ - \text{SO}_2$

$m/z=127$ :  $[\text{M}]^+ - \text{SO}_2\text{CH}_3$  (pico base)

**Etapa d)** : [2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metanol

A una disolución de 2,66 g de 2-(metilsulfonil)-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]pirimidina obtenida en la etapa c) siguiente en 244 mL de etanol se añaden 0,8 mL de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1,2 g de [2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metanol cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz : 3,40 (s, 3H); 4,68 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H); 5,87 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,85 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,02 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H).

Espectro de Masas (IE):  $m/z=188$ :  $[\text{M}]^+$

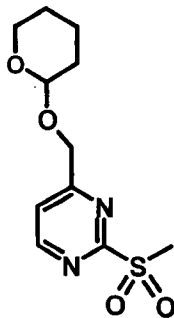
221

m/z=158: [M]<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>O

m/z=124: [M]<sup>+</sup> - SO<sub>2</sub>

m/z=109: [M]<sup>+</sup> - SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (pico base)

**Etapa c)** : 2-(metilsulfonyl)-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]pirimidina



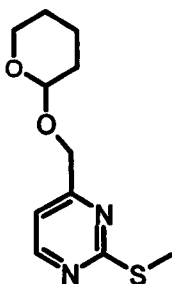
A una disolución de 2,63 g de 2-(metiltio)-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]pirimidina obtenida en la etapa b) siguiente en 79 mL de diclorometano y 8,8 mL de metanol se añaden 8,3 g de ácido meta-cloroperbenzoico. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución saturada de bisulfito de sodio, una disolución saturada de bicarbonato de sodio, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El disolvente se destila bajo presión reducida para proporcionar 3,02 g de 2-(metilsulfonyl)-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]pirimidina cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : de 1,40 a 1,87 (m, 6H); 3,40 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 4,74 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 4,80 (t, J = 3,0 Hz, 1H); 4,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 273 [M+H]<sup>+</sup> (pico base)

m/z=189 [M+H]<sup>+</sup> -C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O ( pico base )

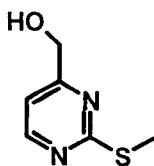
**Etapa b)** : 2-(metiltio)-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]pirimidina



Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz : de 1,40 a 1,87 (m, 6H); 2,50 (s enmascarado, 3H); 3,48 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,51 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H); 4,65 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H); 4,74 (t,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 7,23 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,61 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H).

m/z=140: [M]<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>

**Etapa a)** : [2-(metiltio)pirimidin-4-il]metanol



A una disolución de 10 g de 4-formil-2-(metiltio)pirimidina en 200 mL de metanol se añaden bajo argón, en partes, 4,9 g

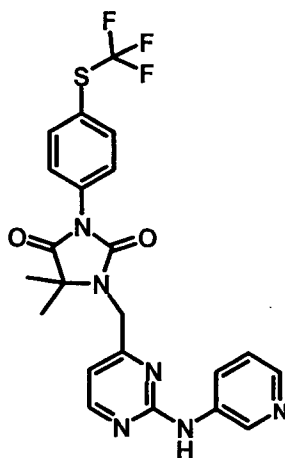
de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge en diclorometano, se lava sucesivamente con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se tritura en éter diisopropílico para proporcionar 5,4 g de [2-(metiltio)pirimidin-4-il]metanol cuyas características son las siguientes :

- 10 Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz : 2,49 (s, 3H); 4,49 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H); 5,60 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,24 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,60 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H).

Espectro de Masas (IE):  $m/z=156$ :  $[\text{M}]^+$

$m/z=138$ :  $[\text{M}]^+ - \text{H}_2\text{O}$

- 15 **Ejemplo 11:** 5,5-dimetil-1-[[2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



- 20 A una disolución de 0,13 g de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa g) del ejemplo 10 en 10 mL de dioxano, se añaden sucesivamente bajo argón, 0,1 g de 3-bromopiridina, 0,39 g de carbonato de cesio, 0,044 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos) y 0,015 g de acetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de

229

sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (98/1/1 en volúmenes) para proporcionar 0,0264 g de 5,5-dimetil-1-{{2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il}metil}-3-{4-

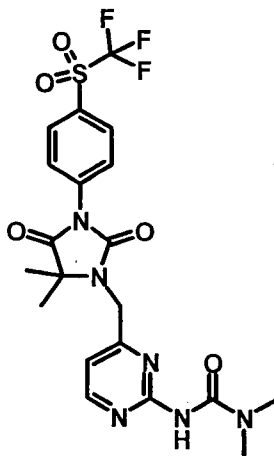
- 5 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,61 (s, 2H); 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,14 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 8,19 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,92 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 9,80 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 489 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=487 [M-H]<sup>-</sup>

- 15 **Ejemplo 12:** 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea



- 20 **Etapla c)** : 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea

- 25 A una disolución de 0,12 g de {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}carbamato de fenilo obtenido en la etapa b) siguiente en 4 mL de tetrahidrofurano se añaden 1,06 mL de una disolución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo argón durante tres horas y se

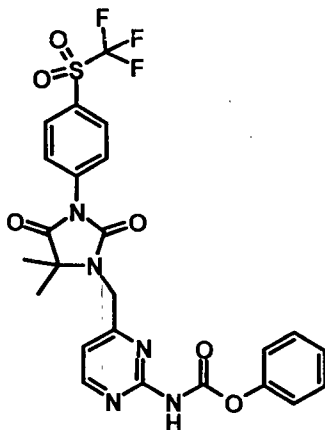
concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volúmenes) para proporcionar 0,06 g de 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,48 (s, 6H); 2,89 (s, 6H); 4,59 (s, 2H); 7,11 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,48 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,27 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 515$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=513$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

**Etapa b):** {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}carbamato de fenilo



A una disolución de 0,8 g de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa a) siguiente en 40 mL de tetrahidrofurano se añaden sucesivamente a 0°C bajo argón, 0,184 mL de piridina y 0,23 mL de cloroformato de fenilo y la disolución se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recoge en acetato de etilo, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico concentrado, con agua, una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, una disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio.

Después de filtrar la disolución se concentra bajo presión reducida y el resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (65/35 en volúmenes) para proporcionar

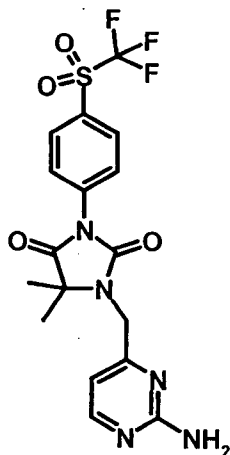
5 0,68 g de {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}carbamato de fenilo cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 4,55 (s, 2H);

10 7,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,28 (t parcialmente enmascarado, J = 7,5 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,84 (s, 1H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 563 [M+H]<sup>+</sup>

15 **Etapas a)** : 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona



A una disolución de 0,91 g de 1-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-ilmetil)-5,5-dimetil-3-(4-

20 trifluorometilsulfonil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa c) del ejemplo 9 en 5 mL de dioxano se añaden 5 mL de amoniaco concentrado. La mezcla de reacción se calienta con microondas a 120°C durante 1 hora, se deja a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo

25 presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (70/30 en volúmenes) para proporcionar 0,54 g de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-

227

5,5-dimetil-3-{4-

[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,46 (s, 6H); 4,43 (s, 2H);

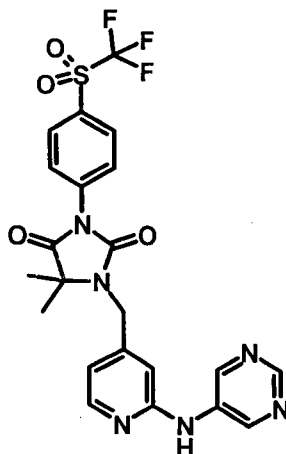
5 6,59 (s ancho, 2H); 6,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 444 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 13:** 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-

10 4-il]metil}-3-{4-

[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona



**Etapas c)** : 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-3-{4-

15 [(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

A una disolución de 0,36 g de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-

[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

obtenida en la etapa b) siguiente en 20 mL de dioxano se

20 añaden sucesivamente bajo argón, 0,19 g de 5-bromopirimidina, 0,056 g de 9,9-dimetil-4,5-

bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos), 0,027 g de acetato

de paladio y 1 g de carbonato de cesio. La mezcla de

25 reacción se calienta a 90°C durante 3 horas, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica

mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con

una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volúmenes)

para proporcionar 0,15 g de 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-

ilamino)piridin-4-il]metil}-3-{4-

[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

cuyas características son las siguientes :

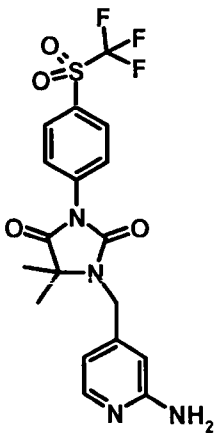
Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,48 (s, 6H); 4,61 (s, 2H);

5 6,90 (s ancho, 1H); 6,94 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,07 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,19 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,70 (s, 1H); 9,12 (s, 2H); 9,38 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 521$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=519$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 **Etapa b)**: 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona



A una disolución de 1,5 g de N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-

15 il)metil]piridin-2-il}acetamida obtenida en la etapa a) siguiente en 25 mL de metanol se añaden 0,62 mL de una disolución de hidróxido de sodio al 30% en agua. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 24 horas y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica  
20 mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (85/15 en volúmenes) para proporcionar 0,4 g de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-

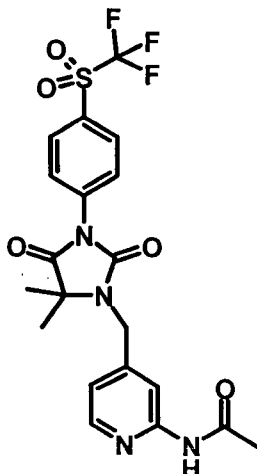
[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

25 cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,50 (s, 6H); 3,41 (s, 3H); 4,89 (s, 2H); 8,00 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 8,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 9,05 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 443 [M+H]^+$

**Etapa a)** : N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}acetamida



5

A una disolución de 3 g de 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-5,5-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa b) del ejemplo 4 en 60 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 0,96 g de acetamida, 0,45 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos), 0,146 g de acetato de paladio y 7,4 g de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (60/40 en volúmenes) para proporcionar 1,5 g de N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-

15

[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-

20

il)metil]piridin-2-il}acetamida cuyas características son las siguientes :

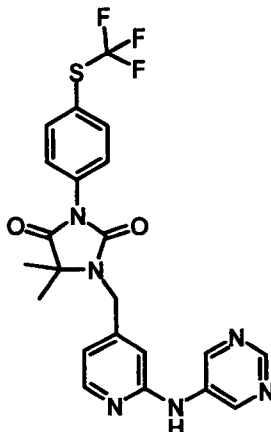
Espectro RMN  $^1H$  a 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 2,07 (s, 3H); 4,63 (s, 2H); 7,15 (dd,  $J = 1,5$  y  $5,5$  Hz, 1H); 8,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,11 (s ancho, 1H); 8,24 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 10,5 (s ancho, 1H).

25

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 485 [M+H]^+$

$m/z=483 [M-H]^-$

**Ejemplo 14:** 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



5 **Etapa c)** : 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

A una disolución de 0,2 g de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-

10 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa b) siguiente en 5 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 0,1 g de 5-bromopirimidina, 0,025 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos), 0,01 g de acetato de paladio y 0,55 g de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 horas, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y amoníaco (93/6/1 en volúmenes) para proporcionar 0,02 g de 20 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :

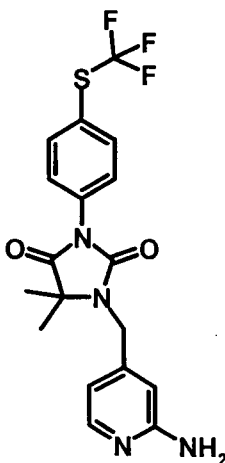
Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,59 (s, 2H); 6,90 (s ancho, 1H); 6,92 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,18 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,13 (s, 2H); 9,40 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 489$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=487$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

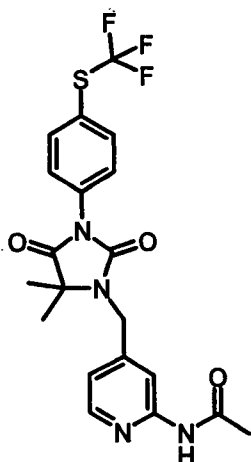
231

**Etapa b):** 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



- A una disolución de 1,54 g de N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}acetamida obtenida en la etapa a) siguiente en 25 mL de metanol se añaden 0,68 mL de una disolución de hidróxido de sodio al 30% en agua. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 8 horas y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volúmenes) para proporcionar 0,77 g de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :
- Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,40 (s, 6H); 4,44 (s, 2H); 5,88 (s ancho, 2H); 6,42 (s ancho, 1H); 6,50 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H).
- Espectro de Masas (ES) : m/z = 411 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapa a)** : N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}acetamida



A una disolución de 3 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa d) del ejemplo 1 en 60 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 1,03 g de acetamida, 0,484 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos), 0,156 g de acetato de paladio y 7,96 g de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 5 horas, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (50/50 en volúmenes) para proporcionar 2,85 g de N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}acetamida cuyas características son las siguientes :

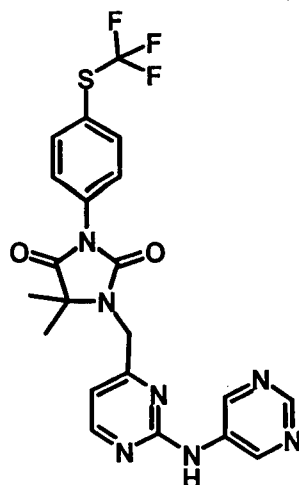
Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,41 (s, 6H); 2,09 (s, 3H); 4,63 (s, 2H); 7,13 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (s ancho, 1H); 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,5 (s ancho, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 453 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=451 [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 15:** 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-

[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



A una disolución de 0,13 g de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
 5 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida  
 en la etapa g) del ejemplo 10 en 10 mL de dioxano se añaden  
 sucesivamente bajo argón, 0,075 g de 5-bromopirimidina,  
 0,02 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno  
 (Xantphos), 0,007 g de acetato de paladio y 0,39 g de  
 10 carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a  
 reflujo durante 15 horas, se filtra y se concentra bajo  
 presión reducida. El resto se purifica mediante  
 cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla  
 de diclorometano y metanol (98/2 en volúmenes) para  
 proporcionar 0,043 g de 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-  
 15 ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-  
 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas  
 características son las siguientes :

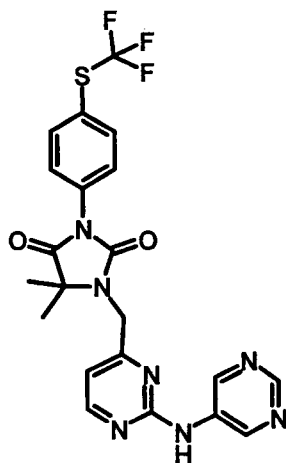
Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,64 (s, 2H);  
 7,06 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,71 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,86  
 20 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,52 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,76 (s,  
 1H); 9,18 (s, 2H); 10,0 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 490$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=488$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

**Ejemplo 16:** 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-  
 25 ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-  
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

234



A una disolución de 0,36 g de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
 5 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida  
 en la etapa g) del ejemplo 10 en 20 mL de dioxano se añaden  
 sucesivamente bajo argón, 0,19 g de 5-bromopirimidina,  
 0,055 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno  
 (Xantphos), 0,018 g de acetato de paladio y 1 g de  
 10 carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a  
 reflujo durante 15 horas, se filtra y se concentra bajo  
 presión reducida. El resto se purifica mediante  
 cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla  
 de diclorometano y de metanol (98/2 en volúmenes) para  
 proporcionar 0,16 g de 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-  
 15 ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-

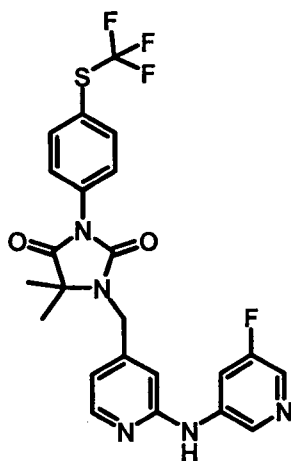
[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona  
 cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,48 (s, 6H); 4,67 (s, 2H);  
 7,10 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,08 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,30  
 20 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,52 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,76 (s,  
 1H); 9,19 (s, 2H); 10,0 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 522$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=520$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

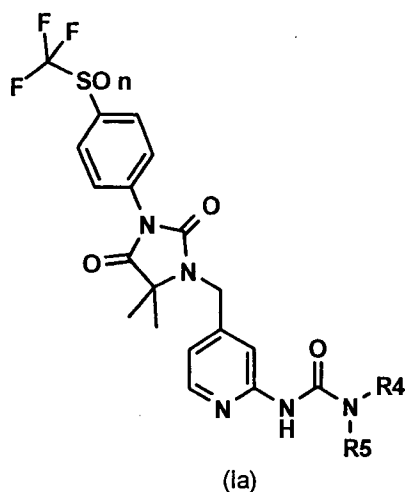
**Ejemplo 17:** 1-({2-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]piridin-4-  
 25 il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-  
 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



A una disolución de 0,2 g de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
 5 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida  
 en la etapa b) del ejemplo 14 en 5 mL de dioxano se añaden  
 sucesivamente bajo argón, 0,087 g de 5-bromo-3-  
 fluoropiridina, 0,025 g de 9,9-dimetil-4,5-  
 bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos), 0,010 g de acetato  
 de paladio y 0,7 g de carbonato de cesio. La mezcla de  
 10 reacción se calienta a reflujo durante 3,5 horas, se filtra  
 y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica  
 mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con un  
 gradiente de acetona en diclorometano para proporcionar  
 0,17 g de 1-[(2-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]piridin-4-  
 15 il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas  
 características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,59 (s, 2H);  
 6,90 (s ancho, 1H); 6,92 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,69  
 20 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,05 (d,  $J =$   
 2,5 Hz, 1H); 8,20 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,38 (td,  $J = 2,5$  y  
 12,5 Hz, 1H); 8,50 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 9,55 (m ancho, 1H).  
 Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 506$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

La presente invención comprende principalmente los  
 25 productos de fórmula (I) que pertenecen a la fórmula (Ia)  
 siguiente:

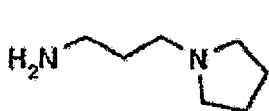


en la que n y NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> tienen los significados indicados anteriormente.

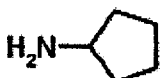
Los productos de fórmula (Ia) pueden prepararse principalmente como se ha indicado en el esquema general 3 en dos etapas (compuestos Z y AA).

Los productos de fórmula (Ia) tal como se ha definido anteriormente en los que el radical NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> tiene los valores indicados anteriormente numerados en ej 18 a ej 40 corresponden respectivamente a los ejemplos 18 a 40 que pertenecen a la presente invención: la preparación del producto del ejemplo 18 se describe a continuación y los productos de los ejemplos 19 a 43 se preparan como se ha indicado para el producto del ejemplo 18 reemplazando en la etapa B) la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por el intermedio correspondiente apropiado de fórmula HNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

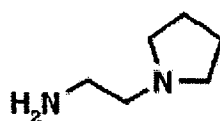
Los ejemplos de los productos que tienen diferentes radicales NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> según la presente invención se indican a continuación :



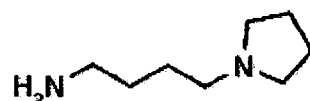
ej 18



ej 19



ej 20

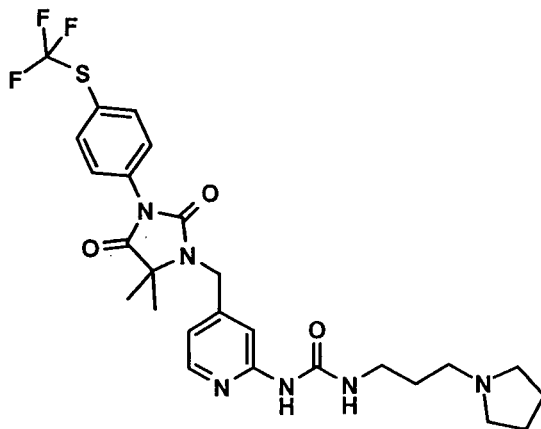


ej 21

**Ejemplo 18:** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea

237

**Etapa b):** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea



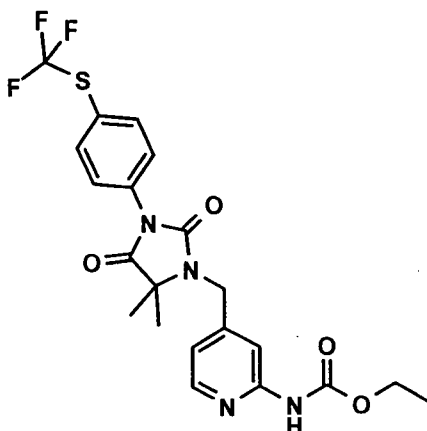
5

A una disolución de 0,15 g de {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}carbamato de etilo obtenido en la etapa a) siguiente en 2 mL de N-metil pirrolidinona se añaden 0,316 mL de 3-Pirrolidin-1-il-propilamina. La disolución se calienta a 130°C con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con 10 mL de agua destilada y se extrae 3 veces con 30 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se concentran bajo presión reducida y el resto se purifica mediante cromatografías en columna de sílice (eluyendo con un gradiente de diclorometano y una mezcla de metanol y amoniaco 85/15 en volumen) para proporcionar 0,072 g de 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,61 (m, 2H); 1,67 (m, 4H); 2,41 (m, 6H); 3,20 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,94 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,32 (s ancho, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,27 (m, 1H); 9,11 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z=565, [M+H]<sup>+</sup> pico base

**Etapas a)** : {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}carbamato de etilo



- 5 A una disolución de 4,3 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa d) del ejemplo 1 en 105 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 1,36 g de carbamato de etilo,
- 10 12,38 g de carbonato de cesio, 0,22 g de acetato de paladio y 0,58 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se tritura con éter dietílico para proporcionar 3,56 de {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}carbamato de etilo cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,42 (s, 6H); 4,14 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,62 (s, 2H); 7,09 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (m, 3H); 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,1 (s ancho, 1H).

Espectro de Masas (IE): m/z = 482 M<sup>+</sup> pico base

m/z=467 (M -CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>

25

m/z=410 (M -CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19:** 1-ciclopentil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por ciclopentilamina y la N-metilpirrolidinona por tetrahidrofurano, calentando durante 2 horas a 140°C, para proporcionar 97 mg de 1-ciclopentil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,39 (m parcialmente enmascarado, 2H); 1,42 (s, 6H); de 1,50 a 1,72 (m, 4H); 1,86 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,36 (s ancho, 1H); 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,20 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 9,02 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 522 [M+H]<sup>+</sup>

m/z = 520; [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 20:** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(2-pirrolidin-1-ilet)urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N-(2-aminoetil)pirrolidina para proporcionar 93 mg de 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(2-pirrolidin-1-ilet)urea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,69 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 2,52 (t parcialmente enmascarado, J = 6,5 Hz, 2H); 3,27 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,36 (s ancho, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,25 (m ancho, 1H); 9,17 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z=551 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=411; [MH -C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>

m/z=141; C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> pico base

**Ejemplo 21:** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(4-pirrolidin-1-ilbutil)urea

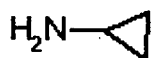
Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por 1-(4-aminobutil)pirrolidina para proporcionar 100 mg de 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(4-pirrolidin-1-ilbutil)urea

10 cuyas características son las siguientes :

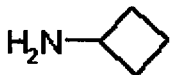
Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,47 (m, 4H); 1,65 (m, 4H); 2,38 (m, 6H); 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,95 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,32 (s ancho, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,26 (m ancho, 1H); 9,12 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 579 [M+H]<sup>+</sup>

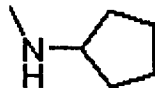
m/z=290; [M+2H]<sup>2+</sup>/2 pico base



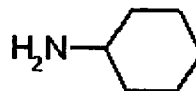
ej 22



ej 23



ej 24



ej 25

**Ejemplo 22:** 1-ciclopropil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por ciclopropilamina y la N-metilpirrolidinona por tetrahydrofurano, calentando durante 2 horas a 140°C, para proporcionar 110 mg de 1-ciclopropil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H 400 MHz : 0,44 (m, 2H); 0,66 (m, 2H); 1,42 (s, 6H); 2,60 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,95 (dd, J = 1,5 Hz, 1H) ; 7,37 (s ancho, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,23 (m ancho, 1H); 9,06 (s, 1H).

291

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 494 [M+H]^+$

$m/z=492; [M-H]^-$

$m/z=538; MH^- + HCO_2H$

$m/z=409 [M+H]^+ - C_4H_6NO$

- 5 **Ejemplo 23:** 1-ciclobutil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por ciclobutilamina y la  
10 N-metilpirrolidinona por metanol, para proporcionar 50 mg de 1-ciclobutil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN  $^1H$  400 MHz : 1,42 (s, 6H); de 1,55 a 1,70  
15 (m, 2H); de 1,81 a 1,94 (m, 2H); de 2,18 a 2,27 (m, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 6,96 (dd,  $J = 1,5$  y  $5,5$  Hz, 1H); 7,37 (s ancho, 1H); 7,66 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 8,13 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,36 (d ancho,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 9,06 (s, 1H).

- 20 Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 508 [M+H]^+$

$m/z=506; [M-H]^-$

**Ejemplo 24:** 1-ciclopentil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1-metilurea

25 Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N-metilciclopentilamina y la N-metilpirrolidinona por tetrahydrofurano, para proporcionar 56 mg de 1-ciclopentil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-

30 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1-metilurea cuyas características son las siguientes:  
Espectro RMN  $^1H$  a 400 MHz : 1,41 (s, 6H); de 1,45 a 1,80 (m, 8H); 2,81 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 4,61 (m, 1H); 7,01 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,68 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,86 (m, 3H); 8,18 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,73 (s, 1H).

35 Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 536 [M+H]^+$

$m/z=534 [M-H]^-$

242

**Ejemplo 25:** 1-ciclohexil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por ciclohexilamina y la N-metilpirrolidinona por tetrahidrofurano, para proporcionar 90 mg de 1-ciclohexil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,16 a 1,39 (m, 5H); 1,42 (s, 6H); 1,53 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 3,56 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,33 (s ancho, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,23 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 9,06 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 536 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=534; [M-H]<sup>-</sup>

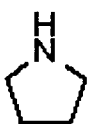
MH<sup>-</sup> + HCO<sub>2</sub>H = 580-



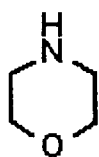
ej 26



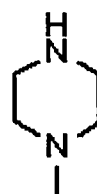
ej 27



ej 28



ej 29



ej 30

**Ejemplo 26:** N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}aziridin-1-carboxamida

**Ejemplo 27:** N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}azetidín-1-carboxamida

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por azetidina y la N-metilpirrolidinona por tetrahidrofurano, para proporcionar 65 mg de N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-

2-il}azetidín-1-carboxamida cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 2,15 (m, 2H); 3,98 (t,  $J = 7,5$  Hz, 4H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (d ancho,  $J =$   
 5 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,95 (s ancho, 1H); 8,16 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,97 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 494$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$[\text{M}-\text{H}]^- = 492-$   $m/z=492$ ;  $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 **Ejemplo 28:** N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidín-1-il)metil]piridin-  
 2-il}pirrolidín-1-carboxamida

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidín-1-il-propilamina por pirrolidina para  
 15 proporcionar 40 mg de N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidín-1-il)metil]piridin-  
 2-il}pirrolidín-1-carboxamida cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,83 (m, 4H);  
 20 3,39 (m, 4H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (dd,  $J = 1,5$  y 5,0 Hz, 1H); 7,67 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 7,96 (s ancho, 1H); 8,16 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 8,60 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 508$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 **Ejemplo 29:** N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidín-1-il)metil]piridin-  
 2-il}morfolín-4-carboxamida

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidín-1-il-propilamina por morfolina y la N-metilpirrolidinona por tetrahidrofurano, para proporcionar  
 30 84 mg de N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidín-1-il)metil]piridin-  
 2-il}morfolín-4-carboxamida cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 3,45 (m, 4H);  
 35 3,58 (m, 4H); 4,60 (s, 2H); 7,03 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,84 (s ancho, 1H); 7,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,18 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,19 (s, 1H)

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 524 [M+H]^+$

$m/z = 522; [M-H]^-$

**Ejemplo 30:** N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
5 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-  
2-il}-4-metilpiperacin-1-carboxamida

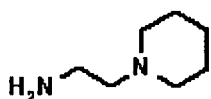
Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N-metilpiperacina y la N-metilpirrolidinona por tetrahydrofurano, para proporcionar 50 mg de N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
10 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-4-metilpiperacin-1-carboxamida cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1H$  a 400 MHz : 1,41 (s, 6H); 2,18 (s, 3H);  
2,29 (m, 4H); 3,45 (m, 4H); 4,59 (s, 2H); 7,02 (d ancho, J  
15 = 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,82 (s ancho, 1H); 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,12 (s, 1H)

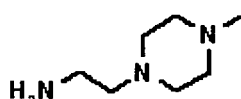
Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 537 [M+H]^+$

$m/z = 535; [M-H]^-$

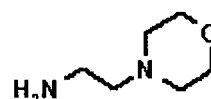
20  $m/z = 437 [M+H]^+ - C_5H_{11}N_2$



ej 31



ej 32



ej 33

**Ejemplo 31:** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
25 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(2-piperidin-1-iletíl)urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por 1-(2-aminoetil)piperidina y la N-metilpirrolidinona por  
30 tetrahydrofurano, para proporcionar 88 mg de 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(2-piperidin-1-iletíl)urea cuyas características

245

son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : De 1,35 a 1,55 (m, 6H); 1,42 (s, 6H); 2,36 (m, 6H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (dd,  $J = 1,5$  y 5,5 Hz, 1H); 7,30 (s ancho, 1H); 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,11 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,42 (m ancho, 1H); 9,20 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 565$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=563$ ;  $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 **Ejemplo 32:** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por 1-(2-aminoetil)-4-metil piperacina y la N-metilpirrolidinona por tetrahidrofurano, para proporcionar 60 mg de 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-

15 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea cuyas

20 características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); de 2,35 a 2,42 (m, 6H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 4,58 (s, 2H); 6,95 (dd,  $J = 1,5$  y 5,5 Hz, 1H); 7,30 (s ancho, 1H); 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,12 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,44 (m ancho, 1H); 9,21 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 567$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 **Ejemplo 33:** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(2-morfolin-4-ilet)urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por 1-(2-aminoetil)morfolina y la N-metilpirrolidinona por tetrahidrofurano, para proporcionar 110 mg de 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-

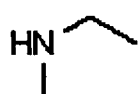
35 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-(2-morfolin-4-ilet)urea cuyas características son

las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); de 2,25 a 2,44 (m, 10H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2H); 4,57 (s, 2H); 6,95 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,29 (s ancho, 1H); 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,11 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,44 (m ancho, 1H); 9,20 (s, 1H)

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 580$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

10



ej 34



ej 35



ej 36



ej 37

**Ejemplo 34:** 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1-etil-1-metilurea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N-etil metilamina y la N-metilpirrolidinona por tetrahidrofurano, para proporcionar 101 mg de 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1-etil-1-metilurea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,06 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,42 (s, 6H); 2,94 (s, 3H); 3,36 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,02 (dd,  $J = 1,5$  y  $5,5$  Hz, 1H); 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (s enmascarado, 1H); 8,17 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,72 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 496$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=494$ ;  $[\text{M}-\text{H}]^-$

**Ejemplo 35:** 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1-metil-1-propilurea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N-metil-N-propilamina

y la N-metilpirrolidinona por tetrahydrofurano, para proporcionar 100 mg de 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1-metil-1-propilurea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,41 (s, 6H); 1,51 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,28 (m enmascarado, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (dd, J = 1,5 Hz y 5,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (s enmascarado, 1H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,72 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 510 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=510; [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 36:** 1-butil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1-metilurea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N-metil-N-butilamina para proporcionar 40 mg de 1-butil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1-metilurea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,27 (m, 2H); 1,42 (s, 6H); 1,47 (m, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,01 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (s, 1H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,72 (t ancho, J = 6,5 Hz, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 524 [M+H]<sup>+</sup>

m/z= 522; [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 37:** 1-butil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N-butilamina para proporcionar 40 mg de 1-butil-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea cuyas características son las

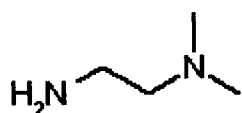
248

siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 0,90 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,31 (m, 2H); 1,42 (s, 6H); 1,44 (m, 2H); 3,17 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (dd,  $J = 1,5$  y 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s ancho, 1H); 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,12 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,25 (t ancho,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 9,11 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 510$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

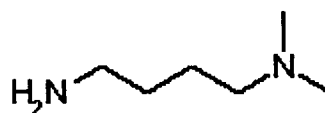
$m/z=508$ ;  $[\text{M}-\text{H}]^-$



ej 38



ej 39



ej 40

10

**Ejemplo 38:** 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N,N-dimetiletilendiamina y la N-metilpirrolidinona por tetrahidrofurano, para proporcionar 54 mg de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 2,17 (s, 6H); 2,34 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 3,24 (q,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,37 (s ancho, 1H); 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,11 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,17 (t ancho,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 9,17 (s, 1H)

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 525$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z=523$ ;  $[\text{M}-\text{H}]^-$

30

**Ejemplo 39:** 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea

Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando

- 5 la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N,N-dimetil-1,3-propanodiamina para proporcionar 106 mg de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea cuyas características son las siguientes :
- 10 Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,59 (m, 2H); 2,12 (s, 6H); 2,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,95 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s, ancho, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,31 (t ancho, J = 6,5 Hz, 1H); 9,13 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 539 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=537 [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 40:** 1-[4-(dimetilamino)butil]-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea

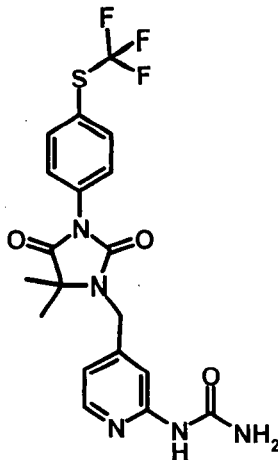
- 20 Se preparó como en la etapa b) del ejemplo 18 reemplazando la 3-Pirrolidin-1-il-propilamina por N,N-dimetilaminobutilamina y la N-metilpirrolidinona por tetrahidrofurano, para proporcionar 60 mg de 1-[4-(dimetilamino)butil]-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea cuyas características son las siguientes :

- 25 Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,36 a 1,50 (m, 4H); 1,42 (s, 6H); 2,10 (s, 6H); 2,19 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,94 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s ancho, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,26 (t ancho, J = 6,5 Hz, 1H); 9,12 (s, 1H)

Espectro de Masas (ES) : m/z = 553 [M+H]<sup>+</sup>

- 35 m/z=551; [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 40A :** 1-({2-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



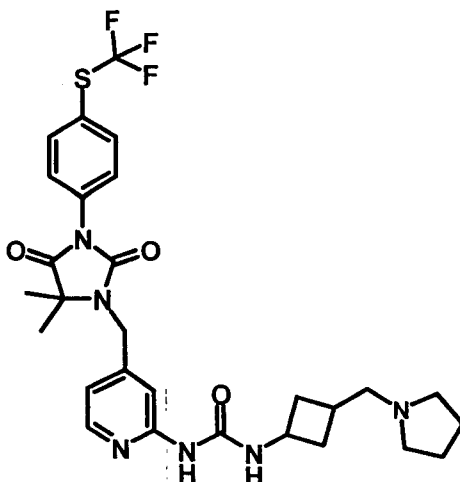
- 5 El producto se preparó utilizando el método general del  
Ejemplo 18 etapa b) anterior reemplazando la 3-pirrolidin-  
1-il-propilamina y la N-metilpirrolidinona por una  
disolución 7N de amoníaco en metanol. La 1-({2-[(5-  
fluoropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-  
10 {4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona se  
obtiene en forma de un sólido cuyas características son las  
siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 4,58 (s, 2H);  
6,95 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,07 (m muy extendido, 2H);  
15 7,38 (s ancho, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J =  
8,5 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,08 (s, 1H)

Espectro de Masas (ES) : m/z = 454 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=452; [M-H]<sup>-</sup>

- Ejemplo 40B :** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
20 {[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il}metil}piridin-  
2-il)-3-{3-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil}urée



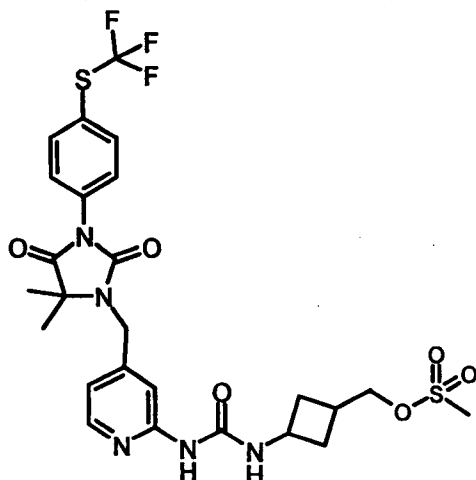
**Etapa c) :** 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil]urea

- 5 A una disolución de 22 mg de metanosulfonato de {3-[(4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}carbamoil)amino]ciclobutil}metilo obtenido en la etapa b) siguiente en 0,8 mL de tetrahidrofurano se añaden 15µL
- 10 de pirrolidina. La mezcla de reacción se calienta con microondas a 130°C durante 1 hora y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar 7 mg de 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil]urea cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz (mezcla 60% - 40% de isómeros Cis y Trans) : 1,42 (s, 6H); 1,52 (m, 1H); 1,65 (m, 4H); de 1,95 a 2,57 (m parcialmente enmascarado, 10H); 4,03 (m, 0,6H); 4,22 (m, 0,4H); 4,57 (s, 2H); 6,96 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,37 (s ancho, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,13 (m, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,27 (m ancho, 0,6H); 8,38 (m ancho, 0,4H); 9,02 (s, 0,6H); 9,04 (s, 0,4H).

Espectro de Masas: m/z = 591 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapa b):** metanosulfonato de {3-[(4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}carbamoil)amino]ciclobutil}metilo.



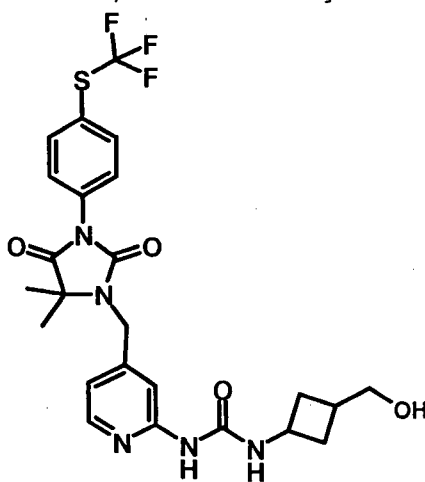
- 5 A una disolución de 120 mg de 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-[3-(hidroximetil)ciclobutil]urea obtenida en la etapa a) siguiente en 10 mL de diclorometano se añaden sucesivamente, bajo argón a 0°C, 2,7 mg de 4-N,N-
- 10 dimetilamino piridina, 46µL de trietilamina y 26µL de cloruro de ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 1 hora a esta temperatura, el baño de hielo se quita, se añaden 20 mL de una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la
- 15 fase acuosa se extrae 2 veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica mediante
- 20 cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (90/10 en volúmenes) para proporcionar 95 mg de metanosulfonato de {3-[(4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-
- 25 2-il}carbamoil)amino]ciclobutil}metilo cuyas características son las siguientes :
- Espectro RMN 1H a 400 MHz (mezcla 60% - 40% de isómeros Cis y Trans) : 1,41 (s, 6H); de 1,65 a 2,43 (m, 5H); 3,18 (s,

1,8H); 3,20 (s, 1,2H); 4,12 (m, 0,6H); 4,20 (d, J = 6,0 Hz, 0,4H); 4,29 (d, J = 6,0 Hz, 0,4H); 4,32 (m, 0,4H); 4,59 (s, 2H); 6,98 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,35 (s ancho, 0,4H); 7,38 (s ancho, 0,6H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,14 (m, 1H); 8,32 (d ancho, J = 8,0 Hz, 0,6H); 8,48 (d ancho, J = 0,4H); 9,09 (s, 0,6H); 9,11 (s, 0,4H).

Espectro de masas: m/z = 616 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=614 [M-H]<sup>-</sup>

- 10 **Etapa a)** : 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-  
2-il}-3-[3-(hidroximetil)ciclobutil]urea



- A una disolución de 650 mg de {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-  
15 {4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-  
il)metil]piridin-2-il}carbamato de etilo obtenido en la  
etapa a) del ejemplo 18 en 3 mL de tetrahidrofurano se  
añaden 409 mg de (3-Amino-ciclobutil)-metanol obtenido  
según la referencia bibliográfica : Maruyama, T. et al.  
20 Chem. Pharm. Bull. (1990), 38(10), p2719-2725. La mezcla de  
reacción se calienta con microondas a 130°C durante 3 horas  
y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica  
mediante HPLC (columna C18 fase inversa, elución con un  
gradiente agua/acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido  
25 fórmico) para proporcionar 122 mg de 1-{4-[(5,5-dimetil-  
2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-  
il)metil]piridin-2-il}-3-[3-(hidroximetil)ciclobutil]urea  
cuyas características son las siguientes :

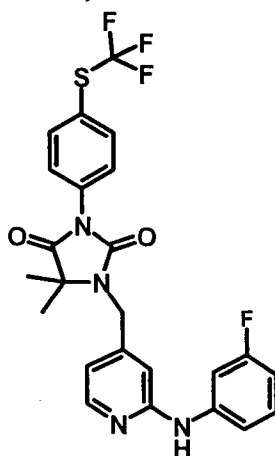
254

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz (mezcla 60% - 40% de isómeros cis-trans) : 1,42 (s, 6H); 1,62 (m, 1H); de 1,85 a 2,32 (m, 4H); de 3,30 a 3,47 (m parcialmente enmascarado, 2H); 4,04 (m, 0,6H); 4,21 (m, 0,4H); 4,49 (t,  $J = 5,5$  Hz, 0,6H); 4,56 (t,  $J = 5,5$  Hz, 0,4H); 4,58 (s, 2H); 6,96 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,35 (s ancho, 0,4H); 7,39 (s ancho, 0,6H); 7,68 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,14 (m, 1H); 8,21 (d ancho,  $J = 8,0$  Hz, 0,6H); 8,39 (d ancho,  $J = 8,0$  Hz, 0,4H); 9,00 (s, 0,6H); 9,04 (s, 0,4H).

10 Espectro de Masas:  $m/z = 538$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$m/z = 536$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

**Ejemplo 40C** : 1-({2-[(3-fluorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



15

A una disolución de 520 mg de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida

20

en la etapa d) del ejemplo 1 en 15 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 27 mg de diacetato de paladio, 84 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 1,5 g de carbonato de cesio y 269 mg de 3-fluoroanilina. La mezcla de reacción se

25

calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas, se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) para proporcionar 404 mg de 1-({2-[(3-

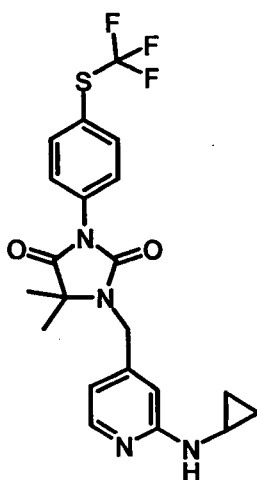
255

fluorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas  
características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 4,57 (s, 2H);  
5 6,66 (m, 1H); 6,85 (m, 2H); de 7,20 a 7,31 (m, 2H); 7,69  
(d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,83 (td,  $J = 1,5$  y 12,0 Hz, 1H); 7,88  
(d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,15 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 9,25 (s,  
1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 505$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 40D** : 1-{[2-(ciclopropilamino)piridin-4-il]metil}-  
5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-  
2,4-diona



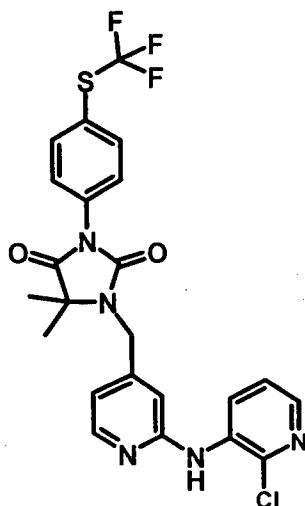
700 mg de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
15 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida  
en la etapa d) del ejemplo 1 y 1,6 mL de ciclopropilamina  
se calientan con microondas a 150°C durante 12 horas y se  
concentran bajo presión reducida. El resto se purifica  
mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con  
20 una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (50/50 en  
volúmenes) para proporcionar 65 mg de 1-{[2-  
(ciclopropilamino)piridin-4-il]metil}-5,5-dimetil-3-{4-  
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas  
características son las siguientes :

25 Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 0,40 (m, 2H); 0,68 (m, 2H);  
1,41 (s, 6H); 2,50 (m enmascarado, 1H); 4,49 (s, 2H); 6,58  
(m, 2H); 6,70 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,65 (d,  $J = 8,5$  Hz,  
2H); 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,92 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H).

256

Espectro de masas (ES) :  $m/z = 451 [M+H]^+$

**Ejemplo 40E** : 1-({2-[(2-cloropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



5

A una disolución de 600 mg de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-

[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa b) del ejemplo 14 en 50 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 33 mg de diacetato de paladio, 100 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 1,81 g de carbonato de cesio y 0,42 g de 2-cloro-3-yodopiridina. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 5 horas, se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) para proporcionar 0,47 g de 1-({2-[(2-cloropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1H$  a 400 MHz : 1,46 (s, 6H); 4,58 (s, 2H); 6,90 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,12 (s ancho, 1H); 7,35 (dd,  $J = 5,5$  y 8,5 Hz, 1H); 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,00 (dd,  $J = 2,0$  y 5,5 Hz, 1H); 8,10 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,56 (dd,  $J = 2,0$  y 8,5 Hz, 1H).

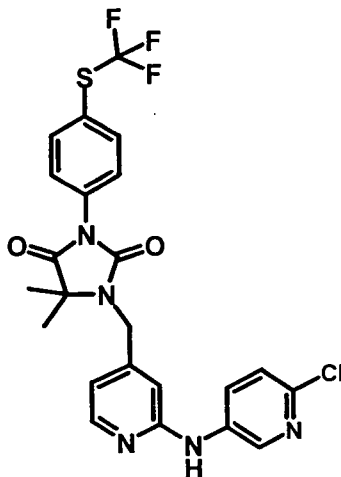
25

Espectro de masas (ES) :  $m/z = 522 [M+H]^+$

$m/z=520 [M-H]^-$

**Ejemplo 40F** : 1-({2-[(6-cloropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-

5 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



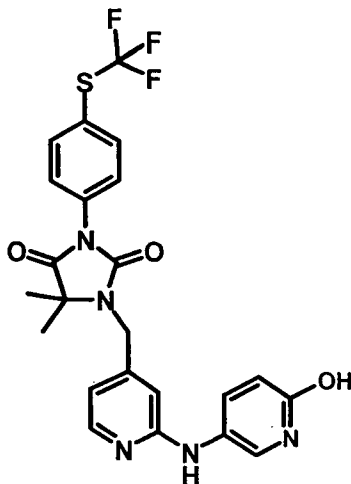
A una disolución de 400 mg de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
 10 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa b) del ejemplo 14 en 30 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 22 mg de diacetato de paladio, 67 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenil-fosfina) (Xantphos), 1,2 g de carbonato de cesio y 0,28 g de 2-cloro-5-yodopiridina. La mezcla de reacción se calienta a  
 15 90°C durante 3 horas, se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) para proporcionar 0,38 g de 1-({2-[(6-cloropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-  
 20 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN  $^1H$  a 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 4,59 (s, 2H); 6,86 (s ancho, 1H); 6,89 (d ancho,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 7,38  
 25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,14 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,27 (dd,  $J = 2,5$  y 8,5 Hz, 1H); 8,64 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 9,38 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) :  $m/z = 522 [M+H]^+$

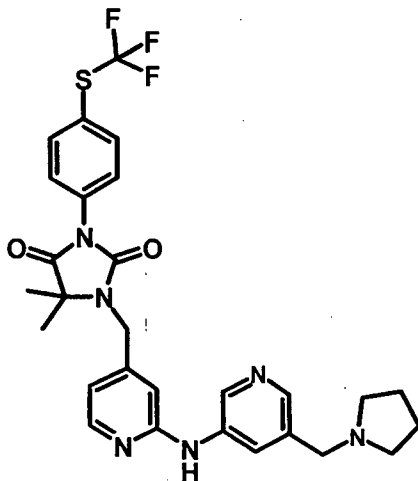
258

**Ejemplo 40G** : 1-({2-[(6-hidroxipiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



- 5 A una disolución de 500 mg de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa d) del ejemplo 1 en 15 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 52 mg de diacetato de paladio,
- 10 160 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 1,74 g de carbonato de cesio y 320 mg de 5-amino-2-hidroxipiridina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas, se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto se
- 15 purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volúmenes) para proporcionar 11 mg de 1-({2-[(6-hidroxipiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- 20 cuyas características son las siguientes :
- Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,45 (s, 6H); 4,58 (s, 2H); 6,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 6,80 (m, 2H); 7,48 (d ancho, J = 10,0 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (m, 3H); 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 9,00 (m extendido, 1H).
- 25 Espectro de masas (ES) : m/z = 504 [M+H]<sup>+</sup>  
m/z=502 [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 40H** : 5,5-dimetil-1-[(2-{[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]amino}piridin-4-il)metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



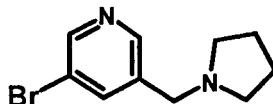
- 5 **Etapa b):** 5,5-dimetil-1-[(2-{[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]amino}piridin-4-il)metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- A una disolución de 360 mg de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa b) del ejemplo 14 en 25 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 29 mg de diacetato de paladio, 61 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 1,1 g de carbonato de cesio y 0,25 g de 3-Bromo-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridina obtenida en la etapa a) siguiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas, se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (96/4 en volúmenes) para proporcionar 56 mg de 5,5-dimetil-1-[(2-{[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]amino}piridin-4-il)metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :
- 25 Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,44 (s, 6H); 1,69 (m, 4H); 2,43 (m, 4H); 3,54 (s, 2H); 4,57 (s, 2H); 6,83 (m, 2H); 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,00

(d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 8,07 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 8,14 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 8,73 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 9,15 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) :  $m/z = 571$   $[M+H]^+$

$m/z=569$   $[M-H]^-$

5 **Etapa a)** : 3-Bromo-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridina

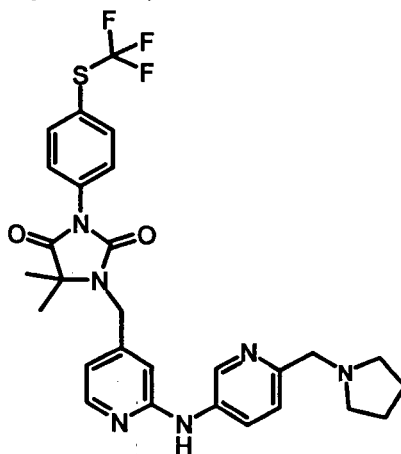


A una disolución de 5-bromo-3-piridina carboxaldehído en 20 mL de dicloro-1,2-etano se añaden sucesivamente bajo argón, 4,55 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,94 mL de pirrolidina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se lava con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (80/20 en volúmenes) para proporcionar 1,4 g de 3-Bromo-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridina en forma de un aceite amarillo claro.

20 Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 241$   $[M+H]^+$

$m/z=161$   $[M+H]^+ - Br$  ( pico base )

**Ejemplo 40I:** 5,5-dimetil-1-[(2-{[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]amino}piridin-4-il)metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona



**Etapa b):** 5,5-dimetil-1-[(2-{[6-(pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]amino}piridin-4-il)metil]-3-{4-

[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

A una disolución de 0,5 g de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-

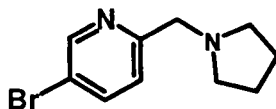
[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa b) del ejemplo 14 en 15 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 0,32 g de 5-Bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-piridina obtenida en la etapa a) siguiente, 77 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos), 38 mg de acetato de paladio y 1,75 g de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (96/4 en volúmenes) para proporcionar 0,1 g de 5,5-dimetil-1-[(2-{[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]amino}piridin-4-il)metil]-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 1,70 (m, 4H); 2,46 (m, 4H); 3,60 (s, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,82 (m, 2H); 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,15 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,12 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 571 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=569 [M-H]<sup>-</sup>

**Etapa a):** 5-Bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-piridina



A una disolución de 2 g de 5-bromo-2-formilpiridina en 20 mL de dicloro-1,2-etano se añaden sucesivamente bajo argón, 4,55 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,94 mL de pirrolidina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluye con diclorometano y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de

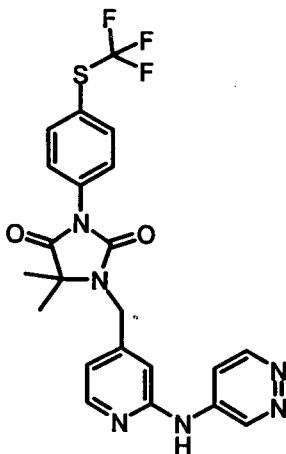
hidrógenocarbonato de sodio, con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de

5 sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volúmenes) para proporcionar 0,93 g de 5-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-piridina cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,70 (m, 4H); 2,48 (m, 4H);  
 10 3,69 (s, 2H); 7,40 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,99 (dd,  $J = 2,5$  y 8,5 Hz, 1H); 8,59 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H).

Espectro de Masas (ES) :  $m/z = 241$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 40J:** 1-[3-(azetidín-1-ilmetil)ciclobutil]-3-{4-  
 15 [(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4- [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidín-1-il)metil]piridin-2-il}urea



A una disolución de 0,6 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-  
 20 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidín-2,4-diona obtenida en la etapa d) del ejemplo 1 en 15 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 0,2 g de 4-aminopiridacina, 1,73 g de carbonato de cesio, 97 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos) y 62 mg de  
 25 diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla

de diclorometano y metanol (98/2 en volúmenes) para proporcionar 50 mg de 1-[3-(azetidín-1-ilmetil)ciclobutil]-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-

[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidín-1-il)metil]piridin-

5 2-il}urea cuyas características son las siguientes :

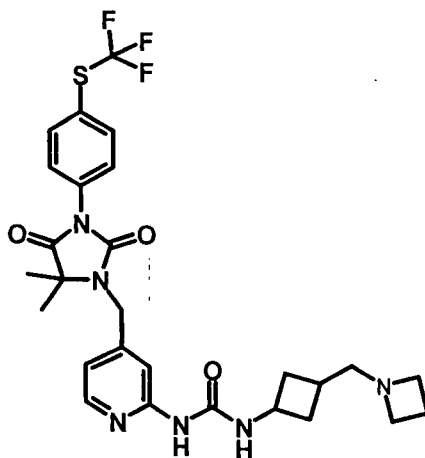
Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,43 (s, 6H); 4,61 (s, 2H); 6,99 (s ancho, 1H); 7,03 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,12 (dd, J = 2,0 y 6,0 Hz, 1H); 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 9,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,80 (s, 1H).

Espectro de Masas (ES) : m/z = 489 [M+H]<sup>+</sup>

m/z=487 [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 40k:** 1-[3-(azetidín-1-ilmetil)ciclobutil]-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-

15 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidín-1-il)metil]piridin-2-il}urea



A una disolución de 22 mg de metanosulfonato de {3-[(4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-

20 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidín-1-il)metil]piridin-2-il}carbamoil)amino[ciclobutil]metilo obtenido en la etapa b) del ejemplo 40B en 0,8 mL de tetrahidrofurano se añaden 12µL de azetidina. La mezcla de reacción se calienta con microondas a 130°C durante 1 hora y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar 4 mg de 1-[3-(azetidín-1-ilmetil)ciclobutil]-3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-

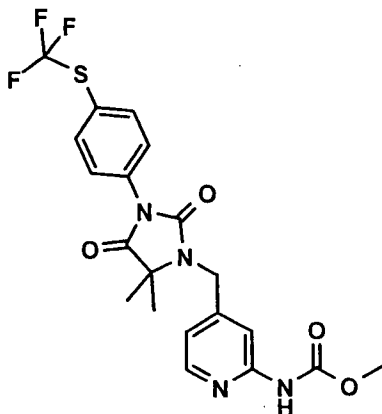
264

[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}urea cuyas características son las siguientes :

LCMS: TR= 3,54 min; m/z=577 [M+H]<sup>+</sup>; m/z=575 [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 40L** : {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-

- 5 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}carbamato de metilo



A una disolución de 0,5 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-

- 10 [(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa d) del ejemplo 1 en 15 mL de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 131 mg de carbamato de metilo, 1,44 g de carbonato de cesio, 26 mg de acetato de paladio y 67 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno. La
- 15 mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y acetato de etilo (de 100/0 a 80/20 en volúmenes) para proporcionar 243
- 20 mg de {4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}carbamato de metilo cuyas características son las siguientes :

- 25 RMN: Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 3,67 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 7,09 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (m, 3H); 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,1 (s ancho, 1H).

Espectro de Masas (IE): m/z = 467 M+ pico base

### Ensayos biológicos in vitro

#### A) Protocolo experimental para el ensayo quinasas IGF-1R :

La actividad inhibidora de los compuestos sobre IGF1 se determina midiendo la inhibición de la autofosforilación de la enzima utilizando un ensayo de fluorescencia en tiempo resuelto (HTRF). El dominio citoplasmático humano de IGF-1R se clonó en fusión con la glutatión S-transferasa (GST) en el vector de expresión baculovirus pFastBac-GST. La proteína se expresa en las células SF21 y se purifica hasta aproximadamente un 80% de homogeneidad. Para el ensayo enzimático, el compuesto a ensayar 10 mM en disolución en DMSO se diluye por etapas 1/3 en un tampón 50mM Hepes, pH 7,5, 5mM MnCl<sub>2</sub>, 50mM NaCl, 3% Glicerol, 0,025% Tween 20, Para la determinación de la inhibición, las diluciones sucesivas del compuesto se preincubaban 30 min y 90 min en presencia de 5 nM de enzima, no excediendo la concentración final de DMSO del 1%. La reacción enzimática se inicia para tener 120 µM de ATP final y se para después de 5 min mediante la adición de tampón 100 mM Hepes, pH 7,0, que contiene 0,4 M de fluoruro de potasio, 133 mM EDTA, BSA 0,1%, anticuerpo anti-GST marcado con XL665 y anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con criptato de europio Eu-K (Cis-Bio Int.). Las características de los dos fluoróforos, XL-665 y Eu-K, están disponibles en G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, páginas 3011-3014. La transferencia de energía entre el criptato de europio excitado frente al aceptor XL665 es proporcional al grado de autofosforilación de IGF-1R. La señal de larga duración específica de XL-665 se midió en un contador de placas GENios Pro TECAN. La inhibición de la autofosforilación de IGF-1R en los tiempos 30 min y 90 min con los compuestos ensayados de la invención se calcularon respecto a un control 1% DMSO, cuya actividad se determina en ausencia de compuesto. Se establece una curva que representa el % de inhibición en función del log de la concentración para determinar la concentración correspondiente al 50% de inhibición (CI<sub>50</sub>).

B) Determinación de la autofosforilación de IGF-1R en las células MCF7 después de estimulación con IGF-1

Cultivo celular y realización del ensayo:

La autofosforilación de IGF1R en las células inducidas con

- 5 IGF1 se evalúa mediante una técnica ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Las células MCF-7 se siembran a 60.000 células por pocillo en placas de 6 pocillos y se incuban a 37°C, 5% CO<sub>2</sub> en medio que contiene 10% de suero. Después de una noche en 10% suero, se quita el suero a las
- 10 células durante 24 horas. Los compuestos se añaden al medio 1 hora antes de la estimulación con IGF1. Después de 10 minutos de estimulación con IGF1, las células se lisan con un tampón (Hepes 50 mM pH 7,6, Triton X100 1%, Ortovanadato 2 mM, mezcla de inhibidores de proteasas). Los lisados
- 15 celulares se incuban en una placa de 96 pocillos pre-recubierta con un anticuerpo anti-IGF1R, seguido de una incubación con un anticuerpo anti-fosfotirosina acoplado a la enzima peroxidasa. El nivel de la actividad peroxidasa (determinado por DO con un sustrato luminiscente) refleja
- 20 el estado de fosforilación del receptor.

Cálculo de los resultados:

- (i) Los ensayos se efectúan en duplicado y se calcula la media de los dos ensayos.
- (ii) El valor de la señal de la respuesta máxima se calcula
- 25 a partir del control positivo: células estimuladas con IGF1 sin compuesto.
- (iii) El valor de la señal de la respuesta mínima se calcula a partir del control negativo: células no estimuladas con IGF1 sin compuesto.
- 30 (iv) Utilizando estos valores como máximo (100%) y mínimo (0%) respectivamente, se normalizaron los datos para obtener un porcentaje de la respuesta máxima.
- (v) Se traza una curva de dosis respuesta y se calcula la CI<sub>50</sub> (concentración a la que el compuesto induce una
- 35 disminución del 50% de la señal) del compuesto por análisis de regresión no lineal.

C) Determinación de la proliferación/viabilidad de MEF-IGF1R

Cultivo celular: las células MEF-IGF1R (clon estable de células transfectadas con el receptor hIGF-1R) se ponen en  
5 cultivo a 37°C bajo 5% de CO<sub>2</sub> en medio EMEM que contiene 10% de SVF.

Procedimiento del ensayo: Las células se siembran a 5.000 células por pocillo en placas Cytostar 96 pocillos (Amersham) con 0,2 mL de medio de cultivo EMEM a 37°C  
10 durante 18 horas. Las células se lavan dos veces con medio EMEM y se dejan en cultivo sin suero durante 24 horas. Los compuestos se añaden a diferentes concentraciones en presencia de rhIGF1 (100ng/ mL) y 0,1µCi de Timidina [<sup>14</sup>C] (actividad específica ~ 50 mCi/mmol) para proporcionar 0,2  
15 mL de volumen por pocillo. Después de una incubación de 72 horas en presencia del compuesto, a 37°C bajo 5% CO<sub>2</sub>, se determina la incorporación de Timidina [<sup>14</sup>C] mediante conteo de la radiactividad en un contador Microbeta trilux (Perkin-elmer). La determinación de la CI<sub>50</sub> se  
20 realiza a partir de 10 concentraciones crecientes del compuesto.

Cálculo de los resultados:

- (i) Los ensayos se efectúan en duplicado y se calcula la media de los dos ensayos.
- 25 (ii) El valor de la señal de la respuesta máxima se calcula a partir del control positivo: células estimuladas con IGF1 sin compuesto.
- (iii) El valor de la señal de la respuesta mínima se calcula a partir del control negativo: células no  
30 estimuladas con IGF1 sin compuesto.
- (iv) Utilizando estos valores como máximo (100%) y mínimo (0%) respectivamente, se normalizaron los datos para obtener un porcentaje de la respuesta máxima.
- (v) Se traza una curva de dosis respuesta y se calcula la  
35 CI<sub>50</sub> (concentración a la que el compuesto induce una disminución del 50% de la señal), del compuesto por análisis de regresión no lineal.

La tabla siguiente proporciona las actividades de determinados ejemplos de la presente invención en los 3 ensayos A, B y C descritos anteriormente:

| Ejemplos               | <u>Ensayo A*</u> |     | Ensayo B * | Ensayo C * |
|------------------------|------------------|-----|------------|------------|
|                        | 30'              | 90' |            |            |
| Ejemplo 1              | +                | +   | +          | ++         |
| Ejemplo 2              | ++               | ++  | +++        | ++         |
| Ejemplo 3              | +                | +   | +          | ++         |
| Ejemplo 4              | +                | ++  | +++        | ++         |
| Ejemplo 5              | ++               |     | +          | ++         |
| Ejemplo 6              | +                |     | +          | +++        |
| Ejemplo 7              | +                | ++  | +          | ++         |
| Ejemplo 8              | ++               | +++ | +++        | ++         |
| Ejemplo 9              | +                | ++  | +          | ++         |
| Ejemplo 10             | +                | +   |            | +          |
| Ejemplo 11             | ++               | +++ | +++        | +++        |
| Ejemplo 12             | +                | +   |            | +          |
| Ejemplo 14             | +                | +   | +          | +          |
| Ejemplo 15             | ++               | ++  | ++         | +          |
| Ejemplo 16             | ++               | ++  | ++         | +          |
| Ejemplo 17             | +                | ++  |            | +          |
| Ejemplo 18             | ++               | ++  | ++         | +          |
| Ejemplo 18<br>Etapa a) | ++               | ++  | ++         | ++         |
| Ejemplo 19             | ++               | ++  | +++        | ++         |
| Ejemplo 20             | +                | +   | +          | +          |
| Ejemplo 21             | ++               | ++  | ++         | +          |
| Ejemplo 22             | ++               | ++  | ++         | ++         |
| Ejemplo 23             | ++               | ++  | ++         | ++         |
| Ejemplo 25             | +                | ++  |            | +          |
| Ejemplo 27             | ++               | ++  | ++         | +++        |
| Ejemplo 28             | ++               | ++  | +++        | ++         |
| Ejemplo 29             | ++               | ++  | ++         | ++         |
| Ejemplo 30             | ++               | +++ | ++         | +          |
| Ejemplo 31             | +                | ++  |            | +          |
| Ejemplo 32             | ++               | ++  |            | +          |

|                          |    |     |     |    |
|--------------------------|----|-----|-----|----|
| Ejemplo 33               | ++ | ++  |     | +  |
| Ejemplo 34               | ++ | ++  | ++  | ++ |
| Ejemplo 35               | ++ | ++  | ++  | ++ |
| Ejemplo 36               | ++ | ++  | ++  | ++ |
| Ejemplo 37               | +  | ++  |     | ++ |
| Ejemplo 38               | ++ | ++  |     | +  |
| Ejemplo 39               | ++ | ++  | +   | +  |
| Ejemplo 40               | ++ | +++ |     | +  |
| Ejemplo 40A              | ++ | +++ | +++ | ++ |
| Ejemplo 40B<br>Etapas a) | ++ | +++ |     |    |
| Ejemplo 40C              | +  | ++  | ++  | ++ |
| Ejemplo 40D              | ++ | ++  | ++  | +  |
| Ejemplo 40E              | ++ | ++  | ++  | ++ |
| Ejemplo 40F              | +  | ++  | +   | +  |
| Ejemplo 40G              | ++ | ++  | ++  | +  |
| Ejemplo 40K              |    |     |     |    |
| Ejemplo 40L              | ++ | +++ | ++  | +  |

\* Para los ensayos A, B y C las CI<sub>50</sub> (nM) se reparten como sigue:

+ > 100nM

10nM < ++ < 100 nM

5   +++ < 10 nM

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas siguientes forman parte de la presente invención: se puede indicar que también forman parte de la presente invención las composiciones farmacéuticas preparadas con otros productos de fórmula (I), sus sales o sus profármacos según la presente invención.

**EJEMPLO 41: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA:**

Se preparan comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

- 15
- Producto del ejemplo 1 ..... 0,2 g  
Excipiente para un comprimido c. s. p. .... 1 g  
(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

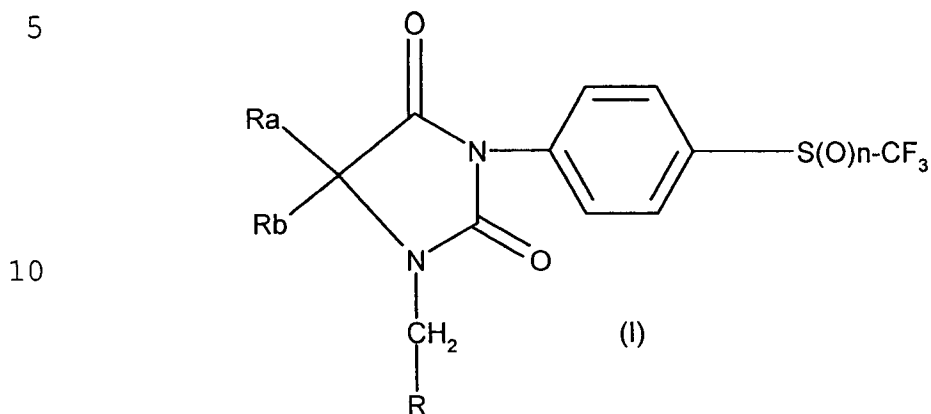
**EJEMPLO 42: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA:**

Se preparan comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

- |                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| Producto del ejemplo 9                                                   | .....0,2 g |
| 5 Excipiente para un comprimido c. s. p....                              | ..... 1 g  |
| (detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio) |            |

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I):



en la que:

15 n representa el número entero 0 ó 2

Ra y Rb representan CH<sub>3</sub> o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo,

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituido con un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

20 siendo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> tal que:

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con un radical elegido entre los radicales

25 hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, y piperacino él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituidos

30 opcionalmente; y el radical CO-R<sub>3</sub> con R<sub>3</sub> elegido entre NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y los radicales alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo sustituidos opcionalmente;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, son tales que:

bien uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un

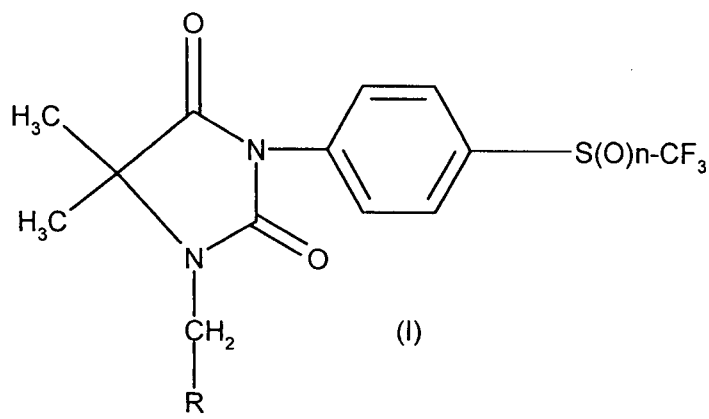
35 radical alquilo, y el otro de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con un radical elegido entre los radicales

hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolino, y piperacino el mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente;

bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos una amina cíclica que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N y O, sustituido opcionalmente, estando todos los radicales anteriores arilo, fenilo, ariloxi, y heteroarilo así como la amina cíclica NR4R5 sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, fenilo, NH2, NHAlk, N(Alk)2, CO-NHAlk y CO-N(Alk)2;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1:



en la que:

n representa el número entero 0 ó 2,

Ra y Rb representan CH3,

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituido

con un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

siendo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> tal que:

- uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se elige entre el
- 5 átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, o piperacino él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un
- 10 radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, pirimidino y piridilo, sustituidos opcionalmente; y el radical CO-R<sub>3</sub> con R<sub>3</sub> elegido entre NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y los radicales alcoxi, piperidilo, fenilo y fenoxi sustituidos opcionalmente;
- 15 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, son tales que: bien uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con un radical elegido entre los radicales
- 20 hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, o piperacino él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, pirimidino y piridilo,
- 25 sustituidos opcionalmente;
- bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos una amina cíclica que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N y O, sustituido opcionalmente, estando todos los radicales anteriores fenilo, pirimidino
- 30 y piridilo sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, fenilo, NH<sub>2</sub>, NHA<sub>1</sub>k, N(A<sub>1</sub>k)<sub>2</sub>, CO-NHA<sub>1</sub>k y CO-N(A<sub>1</sub>k)<sub>2</sub>;
- estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas
- 35 isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y

orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

3) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que :

5 n representa el número entero 0 ó 2

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituido con un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

10 siendo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> tal que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R<sub>2</sub> se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo, aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o piperacino, él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; los radicales  
15 cicloalquilo que comprenden 3 a 6 eslabones; el radical fenilo sustituido opcionalmente; el radical pirimidinilo; el radical piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno; y el radical CO-R<sub>3</sub> con R<sub>3</sub> elegido entre NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y los radicales alcoxi, piperidilo y fenilo sustituido  
20 opcionalmente;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, son tales que: bien uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se elige entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo sustituidos  
25 opcionalmente con un radical hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, o piperacino él mismo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo; los radicales cicloalquilo que comprenden 3 a 6 eslabones; el  
30 radical fenilo sustituido opcionalmente; el radical pirimidinilo; el radical piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno;

bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical aziridilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o piperacino él mismo sustituido  
35 opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo,

estando todos los radicales fenilo sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo y los radicales CO-NHAlk y CO-N(Alk)<sub>2</sub>;

5 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

10

**4)** Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que:

n representa el número entero 0 ó 2

15 R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituido con un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

siendo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> tal que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que comprende uno o dos átomos de carbono, y R<sub>2</sub> se elige entre los radicales alquilo que  
20 comprenden de 1 a 4 átomos de carbono sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo; el radical fenilo sustituido opcionalmente; el radical pirimidinilo; el radical piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno; y el radical CO-R<sub>3</sub> con R<sub>3</sub> elegido entre  
25 piperidilo, fenilo sustituido opcionalmente, NH(alk) y N(alk)<sub>2</sub>; estando todos los radicales fenilo sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo y los radicales CO-NHAlk y CO-N(Alk)<sub>2</sub>;

30 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

35

**5)** Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la

276

que:

n representa el número entero 0 ó 2

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituido con un radical NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

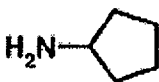
- 5 en el que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub> representa un radical isopropilo sustituido con un radical hidroxilo; un radical fenilo sustituido opcionalmente; un radical pirimidinilo; un radical piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de flúor; o un radical CO-R<sub>3</sub> con
- 10 R<sub>3</sub> elegido entre piperidilo, fenilo sustituido opcionalmente, NHCH<sub>3</sub> y N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; estando todos los radicales fenilo sustituidos opcionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de cloro y de flúor, el radical metilo y el radical CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- 15 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

20

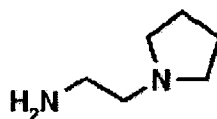
- 6) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que n, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
- 25 en las que los radicales NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o bien NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> se eligen entre los radicales siguientes denominados ej 18 a ej 40:



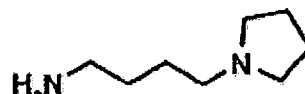
ej 18



ej 19

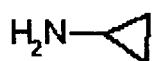


ej 20

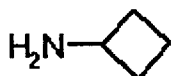


ej 21

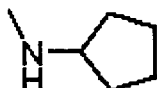
227



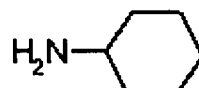
ej 22



ej 23



ej 24



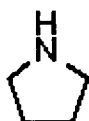
ej 25



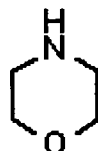
ej 26



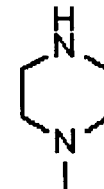
ej 27



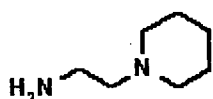
ej 28



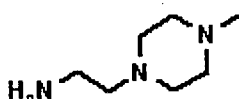
ej 29



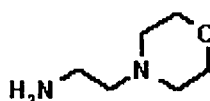
ej 30



ej 31



ej 32



ej 33



ej 34



ej 35

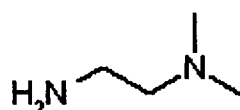


ej 36



ej 37

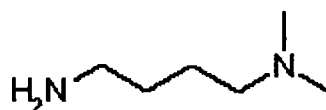
5



ej 38



ej 39



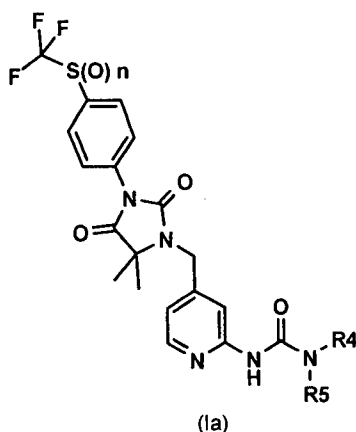
ej 40

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

7) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que

278

pertenecen a la fórmula (Ia):



en la que n y NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> tienen las definiciones indicadas en  
 5 una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y  
 principalmente en la reivindicación 6,  
 estando dichos productos de fórmula (Ia) en todas las  
 formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y  
 diastereoisómeras, así como las sales de adición con los  
 10 ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y  
 orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia).

8) Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la  
 reivindicación 1 (una cualquiera de las reivindicaciones  
 15 anteriores) cuyos nombres son los siguientes:

- 1-({2-[(2,5-diclorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
- N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]-fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}piperidin-1-carboxamida
- 3,4-dicloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}benzamida
- 25 - 1-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)-sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-3-metilurea
- 1-({2-[(2,5-difluorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-

279

- diona
- 3,5-dicloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}benzamida
  - 5 - 2-cloro-N-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}-6-fluoro-3-metilbenzamida
  - 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il}amino)-N,N-dimetilbenzamida
  - 10 - 1-[(2-{[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)metil]-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona
  - 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea
  - 15 - 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-3-ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
  - 20 - 3-{4-[(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-1-il)metil]pirimidin-2-il}-1,1-dimetilurea
  - 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona
  - 25 - 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
  - 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona
  - 30 - 5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}imidazolidin-2,4-diona
  - 35 - 1-({2-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidin-2,4-diona

280

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

9) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

10) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 7, así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

11) Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo, al menos uno de los medicamentos tales como se han definido en las reivindicaciones 9 y 10.

12) Composiciones farmacéuticas tales como se han definido en las reivindicaciones anteriores que contienen además, principios activos de otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.

13) Composiciones farmacéuticas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque se utilizan como medicamentos, en particular para la quimioterapia de los cánceres.

14) Utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la  
5 preparación de medicamentos destinados a inhibir la actividad de proteínas quinasas y principalmente de una proteína quinasa.

15) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha  
10 definido en la reivindicación anterior o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) en la que la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa.

15 16) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) en la que la proteína quinasa es IGF1R.

20

17) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la  
25 preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una enfermedad que pertenece al siguiente grupo: trastornos de la proliferación de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias,  
30 asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatías, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular, enfermedades en oncología y cánceres.

35 18) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o de sales aceptables desde un punto de vista

282

farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar los cánceres.

5   **19)** Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación anterior, en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer de tumores sólidos o líquidos.

10   **20)** Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación anterior, en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer resistente a los agentes citotóxicos.

15   **21)** Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar los cánceres, entre ellos los cánceres de mama, de estómago, de colon, de pulmones, de ovarios, de útero, de cerebro, de  
20   riñón, de laringe, del sistema linfático, del tiroides, del aparato genitourinario, del conducto que incluye la vesícula y la próstata, del cáncer de huesos, de páncreas y melanomas.

25   **22)** Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación anterior, en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer de mama, de colon o de pulmones.

30   **23)** Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de los cánceres.

35

**24)** Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones

anteriores o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres utilizados solos o en asociación.

5

25) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I) para la  
10 preparación de medicamentos destinados a utilizarse solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o alternativamente en asociación con otros agentes terapéuticos.

15

26) Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación anterior, en la que los agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados habitualmente.

20

27) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores como inhibidores IGF1R, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las  
25 bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I), así como sus profármacos.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2007/000080

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/06 C07D401/14 C07D403/06 C07D403/14 A61K31/4178  
A61K31/4439 A61K31/506

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61L A61P

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2004/070050 A (AVENTIS PHARMA SA [FR])<br>19 August 2004 (2004-08-19)<br>composés<br>7,9,10,76,7-80,87-89,90-96,103,104,106,109<br>,111,113,114,118,119,121,122,127,<br>129-133,167,222,223,225,230,233,235,237...<br>263,266,267,271,272,275,281,299,302,308...<br>etc | 1-27                  |
| Y         | WO 2006/010643 A (AVENTIS PHARMA SA [FR];<br>STROBEL HARTMUT [DE]; RUF SVEN [DE];<br>LESUISSE) 2 February 2006 (2006-02-02)<br>composés 16,17,20,21,22 et chevauchement                                                                                                    | 1-27                  |
| Y         | WO 2006/010641 A (AVENTIS PHARMA SA [FR];<br>STROBEL HARTMUT [DE]; RUF SVEN [DE];<br>LESUISSE) 2 February 2006 (2006-02-02)<br>composés 105-107                                                                                                                            | 1-27                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 August 2007

Date of mailing of the international search report

21/08/2007

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

Frelon, Didier

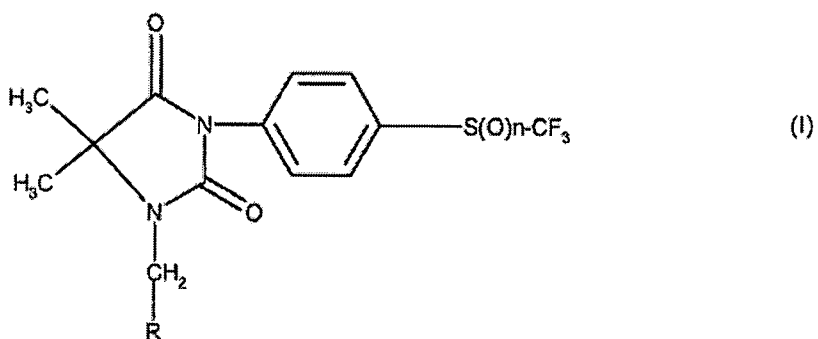
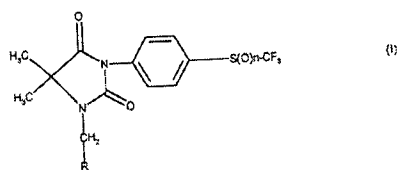
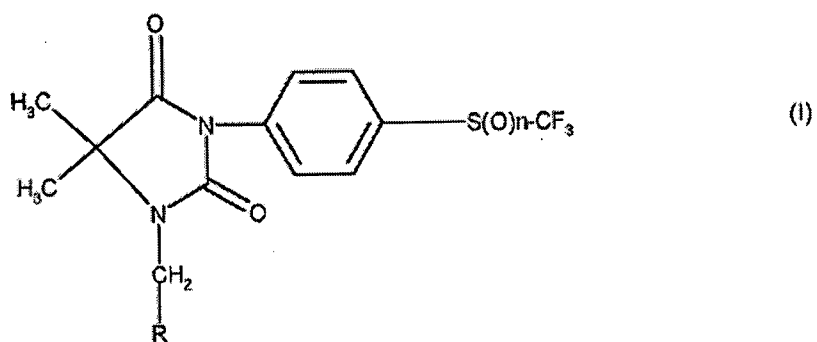
285

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/FR2007/000080

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2004070050 A                           | 19-08-2004          | AU 2004209319 A1           | 19-08-2004          |
|                                           |                     | BR PI0407091 A             | 24-01-2006          |
|                                           |                     | CA 2513631 A1              | 19-08-2004          |
|                                           |                     | CN 1768054 A               | 03-05-2006          |
|                                           |                     | EP 1599464 A2              | 30-11-2005          |
|                                           |                     | FR 2850652 A1              | 06-08-2004          |
|                                           |                     | HR 20050679 A2             | 31-12-2006          |
|                                           |                     | JP 2006517569 T            | 27-07-2006          |
|                                           |                     | KR 20050098286 A           | 11-10-2005          |
|                                           |                     | MA 27651 A1                | 01-12-2005          |
|                                           |                     | MX PA05007407 A            | 12-09-2005          |
| WO 2006010643 A                           | 02-02-2006          | AR 050181 A1               | 04-10-2006          |
|                                           |                     | AU 2005266462 A1           | 02-02-2006          |
|                                           |                     | CA 2572970 A1              | 02-02-2006          |
|                                           |                     | EP 1621535 A1              | 01-02-2006          |
|                                           |                     | KR 20070038531 A           | 10-04-2007          |
| WO 2006010641 A                           | 02-02-2006          | AR 050269 A1               | 11-10-2006          |
|                                           |                     | AU 2005266460 A1           | 02-02-2006          |
|                                           |                     | CA 2571323 A1              | 02-01-2006          |
|                                           |                     | EP 1621536 A1              | 01-02-2006          |
|                                           |                     | KR 20070038529 A           | 10-04-2007          |



288

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075693- -00000-0000

Fecha: 2008-07-22 16:14:56 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 52,339  
FECHA : JULIO 1 DE 2008

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 2678329  | 01/07/2008 | 34,795,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|       |             | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | \$ 501,000.00  |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

08612457-841-032-4



No. 08-075693- -00000-0000

Fecha: 2008-07-22 16:14:56 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

SRT  
Firma Responsable

Fecha Julio 22-08

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