CSA220052

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

NOV
L.T.

08-75696

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DERIVADOS NUEVOS DE UREA CICLICA, SU PREPARACION Y SU UTILIZACION FARMACEUTICA COMO INHIBIDORES DE CINASAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/4166

71. **SOLICITANTE** AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO ANTONY. FRNACIA

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-075696- -00000-0000
Fecha: 2008-07-22 16:16:01 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 321

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

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

2 SOLICITANTE (71)

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

Dirección: 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia

Domicilio: Antony, Francia

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

3 REPRESENTANTE O APODERADO

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

2. **Youssef EL-AHMAD**
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

4. **Hartmut STROBEL**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh,
Industriepark Hoechst,
65926 Francfort,
Alemania

5. **Kurt RITTER**
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

7. **Anne DAGALLIER**
c/o Sanofi Aventis,
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

8. **Corinne VENOT**
c/o Sanofi Aventis,
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/000079 Fecha: 17 de enero de 2007
Publicación Internacional No. WO 2007/083017 A3 Fecha: 26 de julio de 2007

6 Título (54)

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

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/006

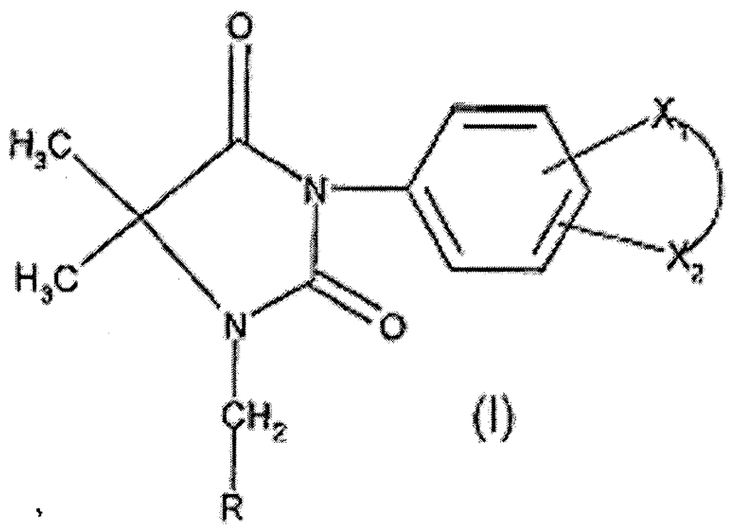
8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	FR	23 de enero de 2006	06/00567

9 **Comprobante de pago No.:** 08-52,334 **Fecha:** 1 de julio de 2008

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 501.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I)

(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 2007/083017 A3
   Descripción:
   Páginas 158 en el idioma original
   Páginas 122 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

5

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

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Constate que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation

Le (Nous) soussigné (s)/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

AVENTIS PHARMA S.A.

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

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

Richard LECUENA

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, con o sin jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas; y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à Bogota, Colombie, Carrera 4ª Nº 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empechement temporaire ou définitif de celui-ci. La meme règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentantion moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'aggisait d'empechement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer défininitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empechement du représentant principal, ou de son premier ou second supléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentantion dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) povouir aux avocats ci-avant mentionés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorise(ons) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans jurisdiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépot de marques de fabrique, collectives, défensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et denominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officieux ou personnes sans mandat.

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

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.
Firma

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
Signature
PABLO MENDEZ BALLESTAS
NOTARIO
Magali LE PENNEC

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

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).

CONSULADO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 22 A 10 21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

b 08553

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA FUNCIONES INDICADAS

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

26 JUN 2008

PABLO MENDEZ CARVAJAS
NOTARIO (E)

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 DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

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

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

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

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

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

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

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

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

CONO 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 TAJAS
NOTARIO

ANEXO EN ESPAÑOL

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

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 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 (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
PABLO [illegible]ENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE 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)

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ ARAJAS
Notario Sexto Encargado

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(S)

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

2000 DIC 18

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO QUE SIRVIO PARA LAS FORMALIDADES NOTARIALES

4954153

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
20 JUN 2008
PABLO [illegible] HARAJAS
NOTARIO (E)

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000

Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente, Germán Cavelier y Emilio Ferrero

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C ~~#~~ 2.877.924 Bta
CC # 438.019.459.

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..

CONO 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 BARAJAS
NOTARIO (E)

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
26 juillet 2007 (26.07.2007)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/083017 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4166* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000079

(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 :
06/00567 23 janvier 2006 (23.01.2006) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **AVENTIS 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, Industriepark Hoechst, 65926 Francfort (DE). **RITTER, Kurt** [DE/DE]; c/o SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Francfort (DE). **RUF, Sven** [DE/DE]; c/o SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Francfort (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 - Tri E2/144, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

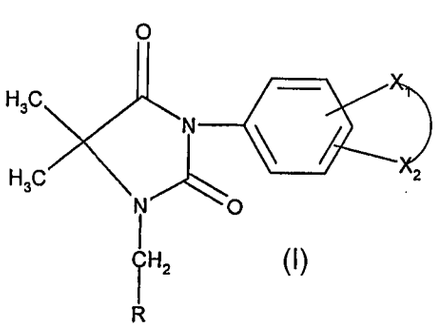
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, 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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

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

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'UREE CYCLIQUE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE COMME INHIBITEURS DE KINASES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the novel products of formula (I): in which X1 and X2 represent: either one hydrogen and the other alkyl; or one -OCF_3 or -SCF_3 and the other NH-CO-alkyl-R3; or X1 and X2 form, with the phenyl radical to which they are attached, an optionally substituted dihydro-indole radical; R represents pyridyl or pyrimidinyl substituted with NR1R2, with R1 representing hydrogen or alkyl, and R2 representing optionally substituted alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, pyrimidinyl, pyridyl, and CO-R3 with R3 representing in particular amine, alkoxy, heterocycloalkyl, aryl, aryloxy and heteroaryl; all these radicals being optionally substituted; and salts thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) : dans laquelle X1 et X2 représentent : soit l'un hydrogène et l'autre alkyle; soit l'un -OCF3 ou -SCF3 et l'autre NH-CO-alkyl-R3; soit X1 et X2 forment avec le radical phényle auquel ils sont liés un radical di-hydroindole éventuellement substitué; R représente pyridyle ou pyrimidinyle substitués par NR1R2, avec R1 représente hydrogène ou alkyle, et R2 représente alkyle éventuellement substitué, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle, pyrimidinyle, pyridyle, et CO-R3 avec R3 représente notamment amine, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle, aryloxy et hétéroaryle; tous ces radicaux étant éventuellement substitués; et leurs sels.

WO 2007/083017 A3

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 14 février 2008

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

La présente invention concerne de nouveaux dérivés 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 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 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 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.

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 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.

Le cancer reste une maladie pour laquelle les

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 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 kinases.

Les protéines kinases participent aux évènements de signalisation qui contrôlent l'activation, la croissance et la différentiation des cellules en réponse, soit à des médiateurs extracellulaires, soit à des changements de 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 576-596]. 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]. 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 p56tck, p59fYn, ZAP-70 et les 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 provenir soit directement soit indirectement, d'un disfonctionnement dans les mécanismes de contrôle de

l'activité kinase, lié par exemple à une mutation, une sur-expression ou une activation inapproprié 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 mitogènique 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 maintient 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

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 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 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) 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 intégrines sont colocalisés dans des structures périmembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa phosphorylation sur des résidus tyrosine et en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Kornberg L, et al. J. Biol. Chem. 267(33) : 23439-442 (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller et al. Mol. Cell. Biol. 14 : 1680-1688 1994; Xing et al. Mol. Cell. Biol. 5 : 413-421 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase

impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer et al. Nature; 372 : 786-791 1994; Schlaepfer et al. Prog. Biophy. Mol. Biol. 71 : 435-478 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272 : 13189-13195 1997].

L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay et al., J. Cell. Biol.145 : 1461-1469 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91 : 10148-10152 1994; Ling et al. J. Cell. Biochem. 73 : 533-544 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori et al. Mol. Cell. Biol. 16 : 2606-2613 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont suggéré que FAK pourrait jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaire in vitro. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143 : 1997-2008 1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées avec des oligonucléotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu et al, Cell Growth Differ. 4 : 413-418 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules in vitro. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knockout » pour FAK) présentent une morphologie arrondie, des déficiences de migration

cellulaire en réponse à des signaux chimiotactiques et ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [DJ. Sieg et al., J. Cell Science. 112 : 2677-91 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK) bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire in vitro [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380 : 538-540 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de nombreux types cellulaires in vitro, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales in vivo après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. et al. J. Cell Sci. 109 : 1787-94 1996; Wang D et al. J. Cell Sci. 113 : 4221-4230 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, et al. Lancet. 342 (8878) : 1024-1025 1993; Owens et al. Cancer Research. 55 : 2752-2755 1995; Maung K. et al. Oncogene 18 : 6824-6828 1999; Wang D et al. J. Cell Sci. 113 : 4221-4230 2000].

La protéine kinase AKT (également connue sous le nom 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.

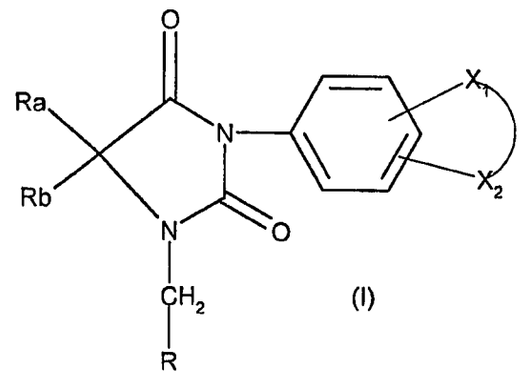
Cette voie de transduction est impliquée dans de multiples fonctions cellulaires: régulation de l'apoptose, contrôle de la transcription et de la

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, 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 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, GSK3β, caspase-9, le facteur de transcription Forkhead et activer IKKalpha et e-NOS. Il est intéressant de noter 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 séquence de fixation du facteur de transcription HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) appelé HRE pour « hypoxy-responsive-element ».

AKT joue un rôle très important dans les pathologies cancéreuses. L'amplification et/ou la surexpression d'AKT 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 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 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 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) :



(I)

dans laquelle:

Ra et Rb représentent CH3 ou forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cycloalkyle,

X1 et X2 sont tels que :

soit l'un représente hydrogène et l'autre représente alkyle,

soit l'un représente -OCF3 ou -SCF3 et l'autre représente le radical NH-CO-R6,

soit X1 et X2 forment avec le radical phényle auquel ils sont liés un radical di-hydroindole éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle et sur son atome d'azote par un radical CO-alkyl-R3,

R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2,

NR1R2 étant tel que :

l'un de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R1 et R2 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; 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 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 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 NR4R5, étant éventuellement substitués par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, phényle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, CO-NHAlk et CO-N(Alk)2;

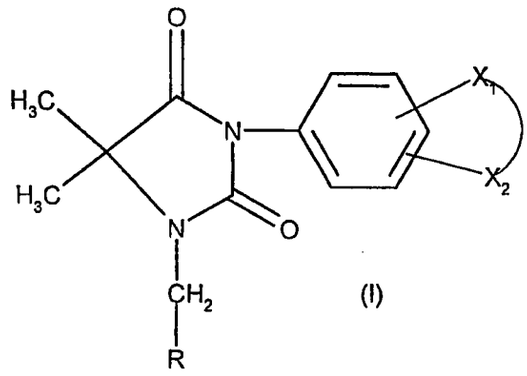
R6 représente alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les valeurs de R3,

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).

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 formule (I) tels que définis ci-dessus:



(I)

dans laquelle:

Ra et Rb représentent CH3,

X1 et X2 ont la signification indiquée à la revendication 1,

R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2,

NR1R2 étant tel que :

l'un de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R1 et R2 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 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-R3 avec R3

choisi parmi NR4R5 et les radicaux alcoxy, pipéridyle, phényle et phénoxy éventuellement substitués;
R4 et R5, identiques ou différents de R1 et R2, sont tels 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 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, hétérocycloalkyle, phényle, pyrimidinyle et pyridyle, 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 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, NH2, NHAlk, 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 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 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 (Alk) désigne un radical 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 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 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 choisi 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 carbocylique 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 hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényle, chromanyle, dihydrobenzofuranyle, indolinyle, pipéridinyle, perhydropyranyle, pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle ou thioazolidinyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués.

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

Le terme radical hétéroaryle désigne un radical carbocylique partiellement ou totalement insaturé 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 : parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle tel que 2-furyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, pyrrolyle, diazolyle, thiazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, isothiazolyle, oxazolyle

oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle. Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrimidyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle et tétrazolyle.

- Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzofuryle, benzofurannyle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle, purinyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle et naphtyridinyle.

Parmi les radicaux hétéroaryles condensés, on peut citer plus particulièrement les radicaux benzothiényle, benzofurannyle, indolyle ou quinoléinyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, furyle, imidazolyle, indolizinyle, isoxazolyle, isoquinolinyle, isothiazolyle, oxadiazolyle, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyrrolyle, quinazolinyle, 1,3,4-thiadiazolyle, thiazolyle, thiényle 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.

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 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 tels que les acétates, citrates, lactates, tartrates,

malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maléates, méthylene-bis-b-hydroxynaphthoates, gentisates, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluènesulfonates, cyclohexylsulfamates et quinates.

Des esters de produits de formule (I) particulièrement utiles contenant un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir de restes acides tels que ceux décrits par Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507: ces esters incluent notamment des (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-méthyl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(morpholinométhyl)-benzoates, et (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

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.

- 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 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 procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-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 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, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthyl-aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxycarbonyle par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyloxycarbonyle, cyclobutyloxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle ou cyclohexyloxycarbonyle.

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

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 -CONR4R5 dans lesquels les radicaux R4 et R5 ont les significations indiquées ci-dessus.

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 les radicaux alkyle cités ci-dessus.

Par radical dialkylamino N(alk)2, on entend les radicaux dans lesquels alk prend les valeurs définis ci-dessus : comme précédemment on préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone choisis dans la 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 cycloalkyle ayant la signification indiquée ci-dessus et pouvant renfermer aussi un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi parmi O, S, SO2, N ou NR3 avec R3 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 particulièreemnt 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 organi-ques 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'isomérie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes 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 stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou isomérie 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.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle:

X1 et X2 sont tels que :

soit l'un représente hydrogène et l'autre représente un radical alkyle,

soit l'un représente -OCF3 ou -SCF3 et l'autre représente le radical NH-CO-R6,

soit X1 et X2 forment avec le radical phényle auquel ils sont liés un radical di-hydroindole éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle et sur son atome d'azote par le radical CO-CH2-NH-cycloalkyle,

30

R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2,
NR1R2 étant tel que R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R2 est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement 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 radical phényle éventuellement substitué; le radical pyrimidinyle; le radical pyridyle éventuellement substitué par un atome d'halogène; et le radical CO-R3 avec R3 choisi parmi NR4R5 et les radicaux alcoxy, pipéridyle et phényle éventuellement substitué;
R4 et R5, identiques ou différents de R1 et R2, sont tels 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 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 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;
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,
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)2;
avec R6 représente alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les valeurs de R3
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 ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle
X1 et X2 sont tels que :
soit l'un représente hydrogène et l'autre représente un radical ter-butyle,
soit l'un représente -OCF3 ou -SCF3 et l'autre représente le radical -NH-CO-CH(NH2)-phényle,
soit X1 et X2 forment avec le radical phényle auquel ils sont liés un radical di-hydroindole substitué par deux radicaux méthyle et sur son atome d'azote par le radical CO-CH2-NH-cyclopentyle,
R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2,
NR1R2 étant tel que R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant un ou deux atomes de carbone, et R2 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 radical pyridyle éventuellement substitué par un atome d'halogène; et le radical CO-R3 avec R3 choisi parmi pipéridyle, phényle éventuellement substitué, NH-cycloalkyle, NH2, NH(alk) et N(alk)2; tous les radicaux phényle étant éventuellement 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)2;

32

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).

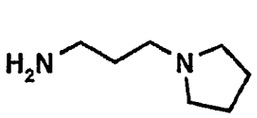
La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle:

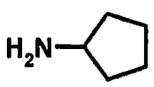
X1 et X2 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes

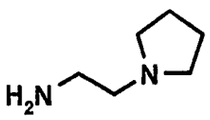
R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2 dans lequel R1 représente un atome d'hydrogène et R2 représente un radical pyrimidinyle ou pyridyle;ou un radical CO-N(CH3)2;

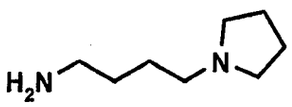
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

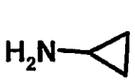
La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle X1, X2, Ra, Rb et R ont l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus, et les radicaux NR1R2 ou NR4R5 ou bien NR1R2 et NR4R5 sont choisis parmi les radicaux suivants nommés ex 9 à ex 31:

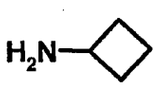

ex 9

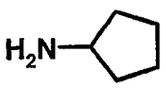

ex 10

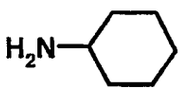

ex 11

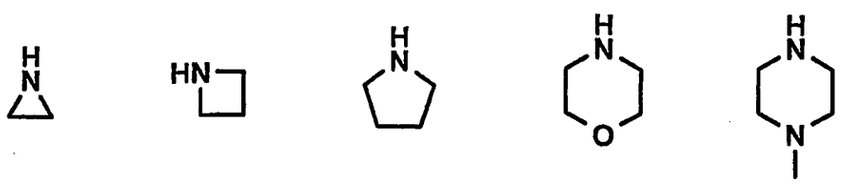

ex 12


ex 13

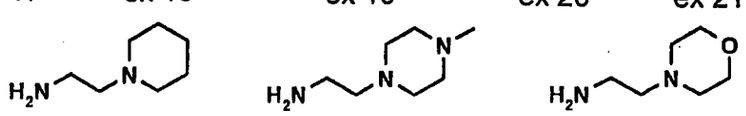

ex 14


ex 15

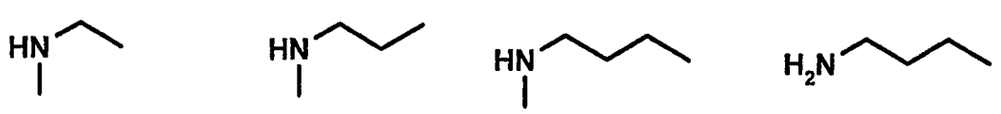

ex 16



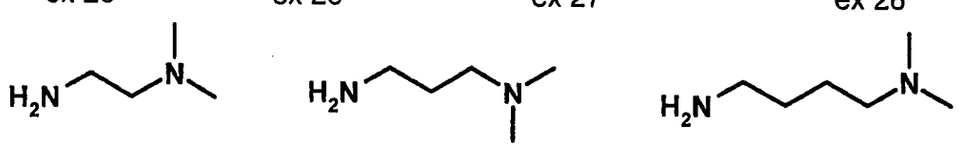
ex 17 ex 18 ex 19 ex 20 ex 21



ex 22 ex 23 ex 24



ex 25 ex 26 ex 27 ex 28

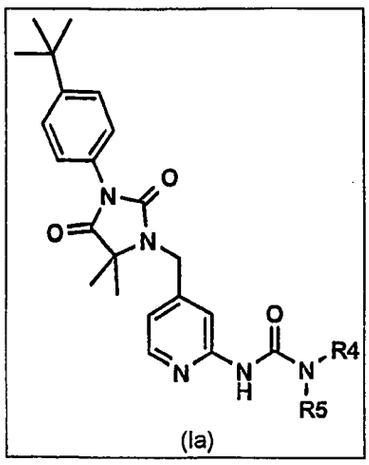


ex 29 ex 30 ex 31

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) tels que définis ci-dessus dans laquelle le radical NR1R2 est choisi parmi les valeurs ex 9 à ex 31 tels que définies ci-dessus.

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



(Ia)

dans laquelle n et NR4R5 ont l'une quelconque des définitions indiquées ci-dessus et notamment NR4R5 peut représenter les radicaux ex 9 à ex 31,
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).
Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer plus précisément les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- le 3-(4-tert-Butyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylméthyl]-imidazolidine-2,4-dione
- le 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)-1,1-diméthylurée
- le 3-[4-({3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée
- le 3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione
- le (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-

yl)-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide

- le (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide

- le (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluorométhoxy)phényl}-2-phénylacétamide

- le (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide

- le 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

- le 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}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 desdits produits de formule (I).

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 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 notamment être préparés comme indiqué dans les Schémas de synthèse décrits ci-après: Schéma de préparation d'intermédiaires et 4 Schémas Généraux de synthèse : le

36

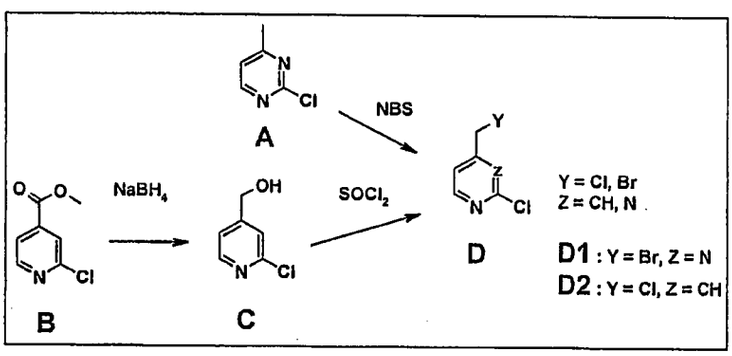
Schéma Général 1, le Schéma Général 2, le Schéma Général 3 et le Schéma Général 4 ci-dessous.

Les préparations des exemples de la présente invention donnent des illustrations des Schémas ci-dessous.

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, le Schéma Général 2, le Schéma Général 3 et le Schéma Général 4 ci-dessous.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation d'intermédiaires tel que défini ci-après.

Schéma de préparation d'intermédiaires:



Dans le Schéma de préparation d'intermédiaires :

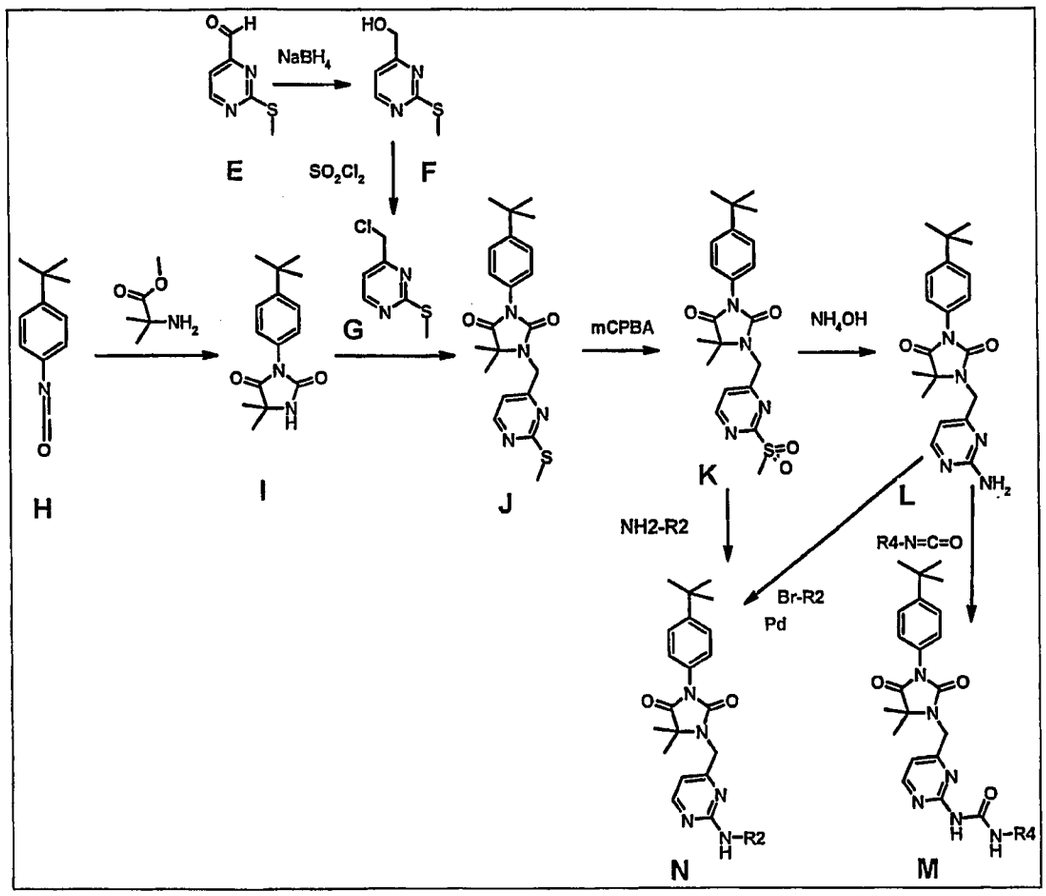
Le produit D1 peut être préparé par bromation du produit A en présence de N-bromosuccinimide dans un solvent tel que le tétrachlorure de carbone comme décrit par Brown, D. J.et coll. (Aust J Chem (1974), 2251).

L'alcool C peut être préparé par réduction de l'ester B avec un agent de réduction tel que le borohydrure de sodium dans un solvent tel que l'ethanol à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvent comme décrit para Zanka, A. et coll. (Synlett (1999), (10), 1636-1638).

Le produit D2 est préparé par chloration de l'alcool C 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 DMF dans un solvant tel que le dichlorométhane à une température comprise entre 0°C et 20°C.

Schéma Général 1:



Dans le Schéma Général 1 :

L'alcool F peut être obtenu par le traitement de l'aldéhyde E par un agent réducteur tel que le borhydrure de sodium, dans un solvant tel que le méthanol à une température comprise entre 0°C et 60°C comme par exemple dans les conditions décrites par Wang, E. et coll. (Heterocycles 2002, 57(11), 2021-2033.).

Le produit chloré G peut être obtenu à partir de

38

L'alcohol F, comme dans les conditions décrites pour la préparation du produit D2

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

Le produit J peut être préparé par réaction des produits I et G avec de l'hydrure de sodium dans le terahydrofurane ou le N,N-dimethylformamide 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 K peut être préparé par réaction de J avec de l'acide metachloro perbenzoic dans des solvents 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).

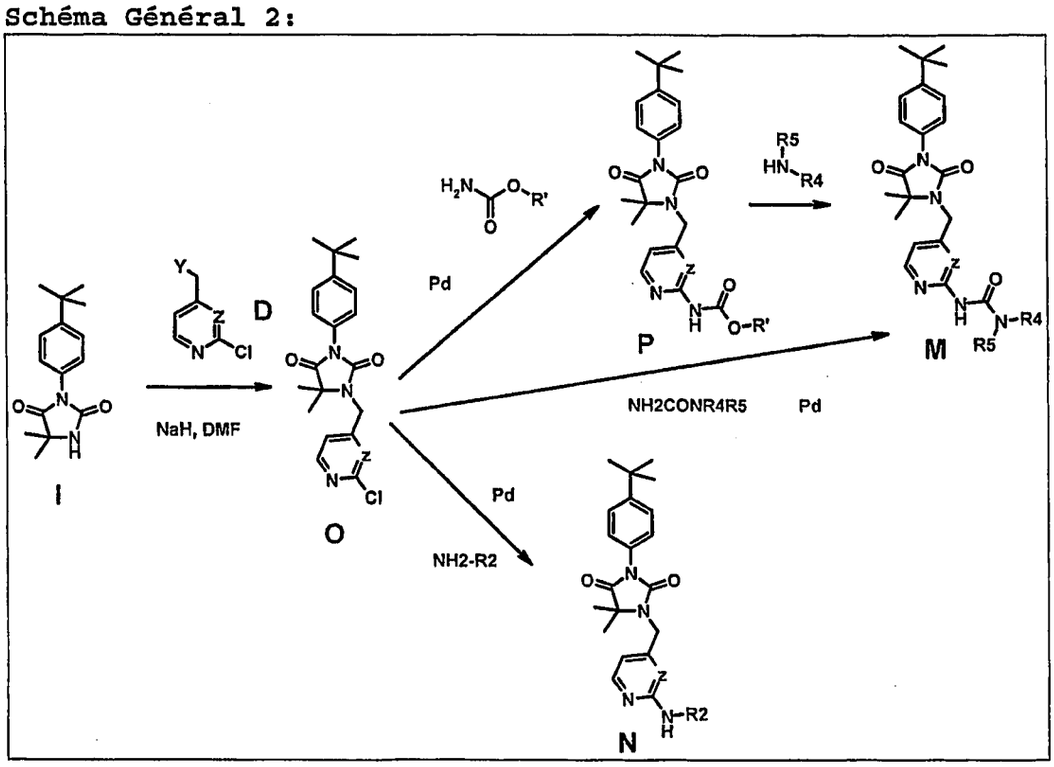
Les produits de formule générale L peuvent être préparés par réaction de K avec de l'ammoniac en solution dans l'eau et/ou le dioxane en tube scelle au micro-onde ou en chauffant à des températures comprises entre 40°C et 150°C tel que décrit par Font, D. et coll. (Synthesis (2002), (13), 1833-1842).

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

Les produits de formule N peuvent être préparés soit par réaction de K avec une amine (R2NH2) en solution dans le dioxane en tube scelle au micro-onde ou en chauffant à des températures comprises entre 40°C et 150°C tel que décrit dasn la préparation du composé L.

Soit à partir de L par réaction avec un bromure d'aryle ou d'héteroaryle (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 dans un solvent 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 2:



Dans le Schéma Général 2 :

Le produit O peut être préparé par réaction des produits I et D avec de l'hydrure de sodium dans le terahydrofurane ou le N,N-dimethylformamide à une température comprise entre 0°C et 60°C tel que décrit dans la préparation du composé J.

Le produit P peut être préparé à partir de O par réaction avec un carbamate (NH2COOR') 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 solvent tel que

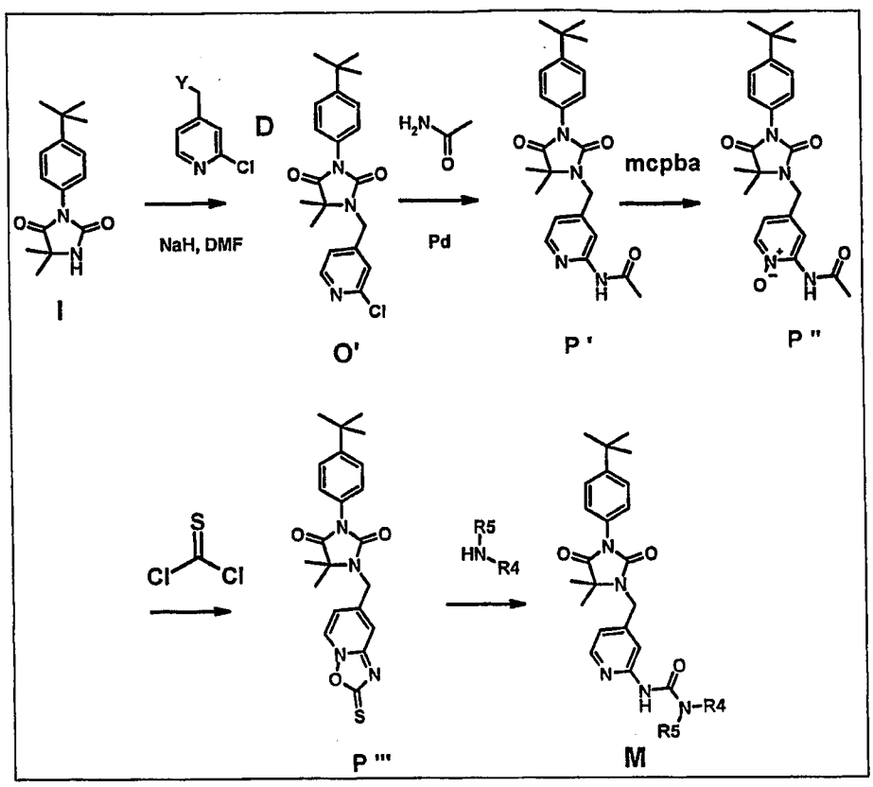
le toluène, le dioxane ou le tert-butanol comme par exemple dans les conditions décrites par BUCHWALD, S. L. et coll. (J. Org. Chem. 2001, 66 (8), 2560-2565).

Le produit M peut être préparé

- soit par réaction du carbamate P avec une amine dans un solvent tel que le N-methylpyrrolidinone ou le toluène à une température comprise entre 50°C et la température de reflux du solvent ou en micro-onde tel que décrit par Manov-Yuvenskii V. I et coll. (Zh. Prikl. Khim. (1993), 66 (6), 1319-1327).
- soit à partir de O par réaction avec une urée (NH2CONR4R5) 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 solvent 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).

Le produit N peut être préparé à partir de O par réaction avec une amine (R2-NH2) 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 solvent 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 2 Bis:



Le produit M peut également être préparé en suivant la synthèse décrite dans le Schéma Général 2 Bis:

Le produit O' peut être préparé par réaction des produits I et D avec de l'hydrure de sodium dans le terahydrofurane ou le N,N-dimethylformamide à une température comprise entre 0°C et 60°C tel que décrit dans le schéma général 2 pour le produit O.

Le produit P' peut être préparé à partir de O' par réaction avec l'acetamide (NH2COCH3) 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 solvent tel que le toluène, le dioxane ou le tert-butanol comme par exemple dans les conditions décrites par BUCHWALD, S. L. et coll. (J. Am. Chem. Soc. 2002,*124*, 6043-6048).

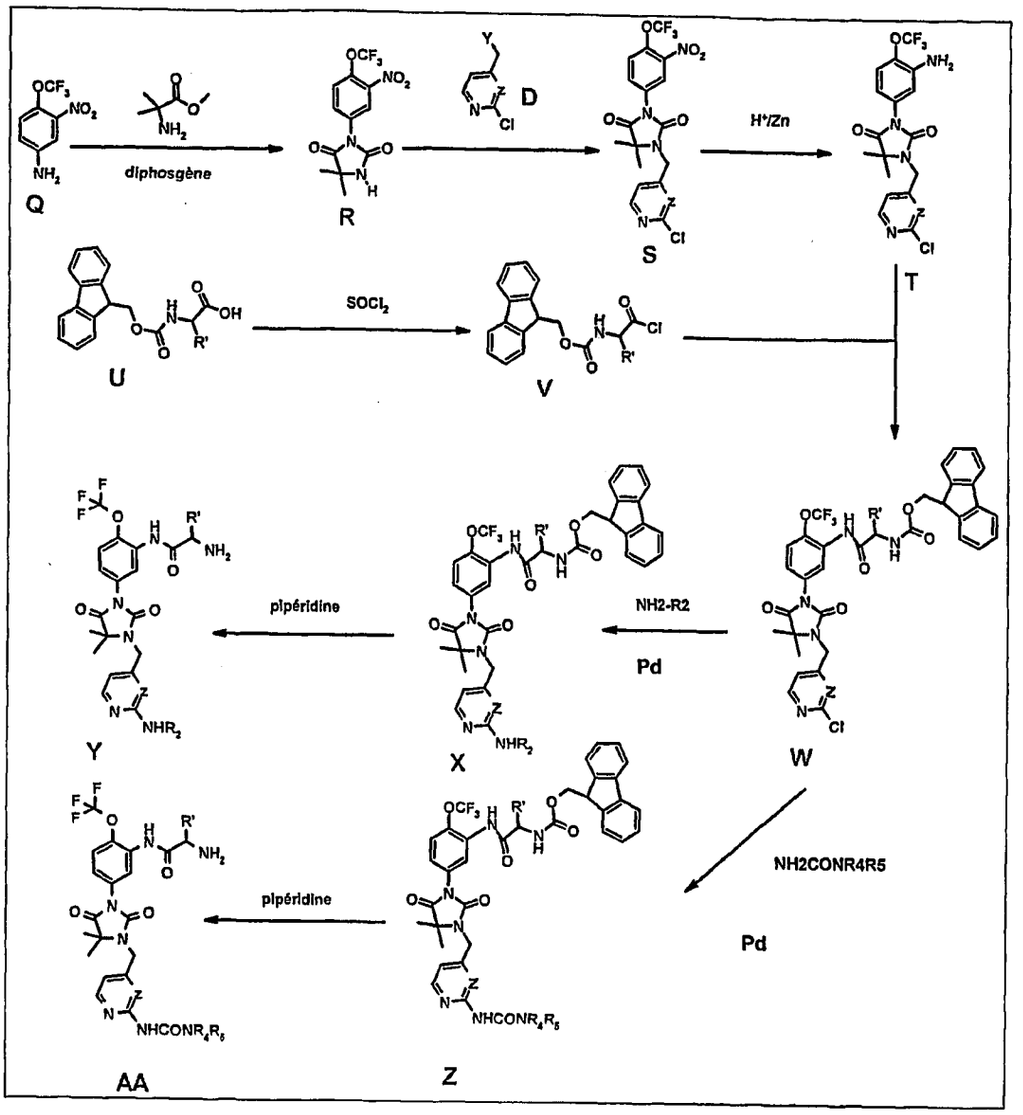
Le produit P'' peut être préparé par oxydation de P' par un oxydant tel que l'acide meta chloroperbenzoique dans

un solvent tel que le dichloromethane comme par exemple dans les conditions décrites par SOLLOGOUB, M. et coll. (Tet. Lett. 2002, *43* (17), 3121-3123).

Le produit P''' peut être obtenu en traitant le produit P'' avec du thiophosgène en présence de base telle que l'hydrogénocarbonate de sodium dans un solvent tel que l'éthanol comme par exemple dans les conditions décrites par ROUSSEAU, D. et Coll. (Can. J. Chem. 1977, *55*, 3736-3739).

Le produit M peut être obtenu en traitant le produit P''' avec une amine NHR4R5 dans un solvent tel que le dioxanne ou le diméthylsulfoxide comme par exemple dans les conditions décrites par OHSAWA, A. et Coll. (Chem. Pharm. Bull. 1980, *28*, 3570-3575).

Schéma Général 3:



Dans le Schéma Général 3 :

L'hydantoine R peut être obtenue à partir de l'aniline Q par traitement avec le diphosgene dans un solvent 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'isocyanate obtenu est utilisé tel quel puis mis en réaction avec le methyl 2,2-dimethyl glycinate dans un solvent tel que le toluène ou le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 20°C et le reflux du solvent comme décrit par exemple par

Brana M. F. (J. Het. Chem. (2002), 39(2), 417-420.

Le produit S peut être préparé par réaction des produits R et D avec de l'hydrure de sodium dans le terahydrofurane ou le N,N-dimethylformamide à une température comprise entre 0°C et 60°C tel que décrit dans la préparation du produit J.

Le produit T peut être préparé par réduction du nitro S dans un acide tel que l'acide chlorhydrique en présence d'un métal tel que le zinc à une température comprise entre 20°C et 100°C tel que décrit par Bryce M. R. et coll. (Tet Lett (1987), 28, 577-580)

Le chlorure d'acide V peut être préparé à partir de l'acide U par traitement avec le chlorure de thionyle dans un solvant tel que le dichlorométhane tel que décrit par Sener, A. et coll (J Heterocycl Chem (2002), 39 (5), 869-875.

L'amide W peut être préparé par réaction du chlorure d'acide V avec l'amine T tel que décrit par Feldman, P. L. et coll (Bioorg Med Chem Lett (2002), 12 (21), 3215-3218).

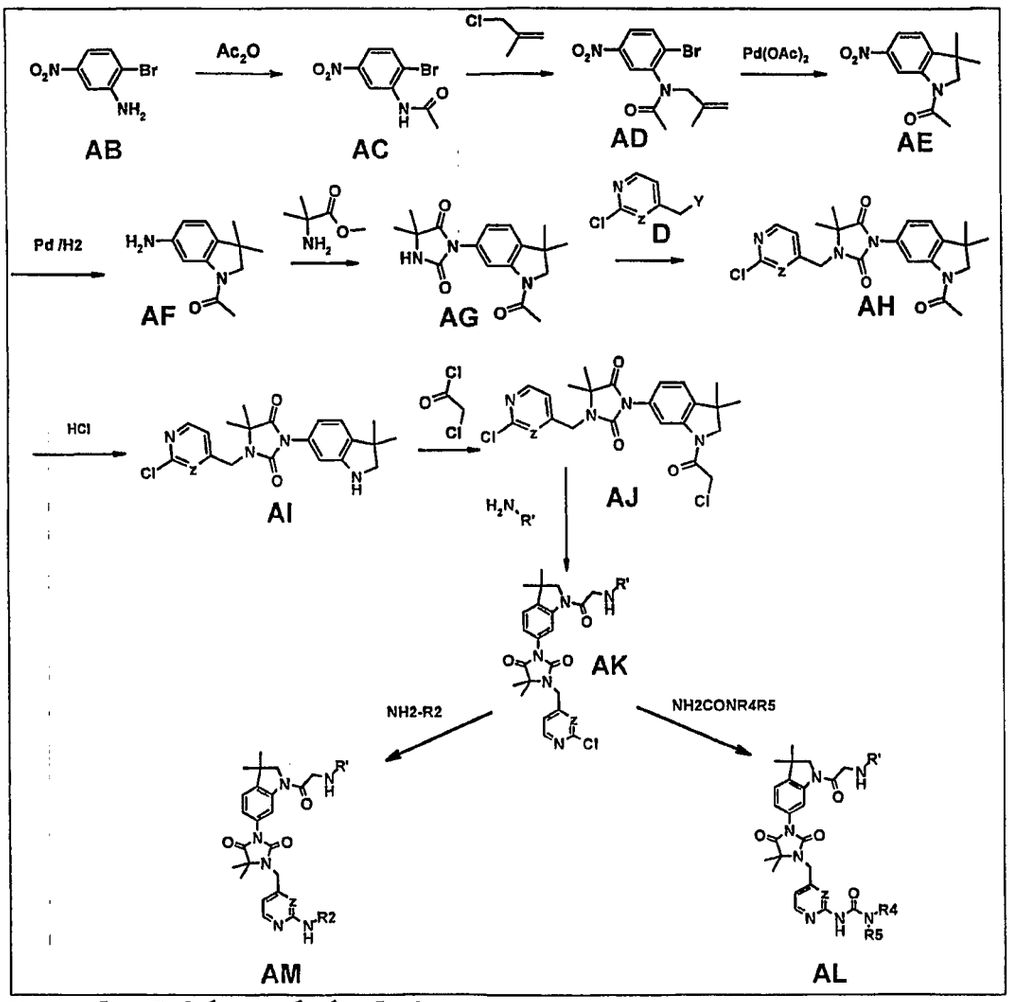
Le produit de formule X peut être préparé à partir de W par réaction avec une amine (R2-NH2) en présence d'un catalyseur à base de palladium tel que l'acétate de palladium et d'un ligand tel que le xantphos dans un solvent tel que le toluène, le dioxane ou le tert-butanol comme par exemple dans les conditions décrites par Buchwald, S. L. et coll. (J. Org. Chem. (2001), 66 (8), 2560-2565).

Le produit Y peut être obtenu par traitement du composé X avec de la pipéridine dans le N,N-diméthylformamide tel que décrit par Greene T. W. et coll. (protective groups in organic chemistry, John Wiley & sons 1991, second edition)

Le produit Z peut être obtenu à partir de W par réaction avec une urée (NH2CONR4R5) comme dans les conditions décrites pour le produit X.

Le produit AA peut être obtenu par traitement du produit Z comme dans les conditions décrites pour le produit Y

Schéma Général 4:



Dans le Schéma général 4:

Le produit AC peut être obtenu par acétylation de AB dans l'anhydride acétique au micro-onde ou en chauffant à une température comprise entre 60°C et la température de reflux du solvent en ajoutant de l'acide sulfurique en quantité catalytique comme décrit dans le Vogel's (Textbook of Practical Organic Chemistry, Pearson Prentice Hall, 1989, fifth edition)

Le produit AD peut être obtenu par alkylation du produit

AC dans des solvents tels que le tetrahydrofurane, le N,N-dimethylformamide en utilisant une base telle que l'hydrure de sodium ou un mélange toluène eau en présence d'un agent à transfert de phase en utilisant une base telle que l'hydroxyde ou le carbonate de sodium comme par exemple dans les conditions décrites par Ramsay, T. W. et Coll. (Synth Commun,1995, 25 (24), 4029-4033).

Le produit AE peut être préparé par cyclisation du produit AD en présence d'un catalyseur au palladium tel que l'acetate de palladium comme par exemple dans les conditions décrites par Campos K.R. et coll. (J. Org. Chem. 2005, 268).

L'amine AF peut être obtenue par hydrogénation du composé nitro AE en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, comme par exemple dans les conditions décrites par Rylander P. N. (catalytic hydrogenation in organic synthesis, Academic press, 1979)

L'hydantoine AG peut être obtenue à partir de l'aniline AF par traitement avec le carbonyldiimidazole dans un solvent tel que le tetrahydrofurane comme par exemple dans les conditions décrites par Nefzi A ,et coll. (J. Comb. Chem. (2002), 4(2), 175-178).

Le produit AH peut être préparé à partir du produit AG et du produit D comme dans les conditions décrites pour le produit J

Le produit AI peut être déacétylé à partir du produit AH dans un solvent tel que le dioxane tel que décrit par Greene T. W. et coll. (protective groups in organic chemistry, John Wiley & sons 1991, second edition)

Le produit AJ peut être obtenu par acétylation du produit AI en présence d'une base comme la triéthylamine et dans un solvent tel que le 1,2-dichloroéthane tel que décrit par Zhao, H.; et coll. (Bioorg. Med. Chem. Lett. (2002), 12 (21), 3111-3115).

Le produit AK peut être préparé par réaction de AJ avec différentes amines qui peuvent être utilisées comme

solvent ou en solution dans un solvent tel que l'acetonitrile en présence d'une base telle que le carbonate de potassium tel que décrit par Zhao, H.; et coll. (Bioorg. Med. Chem. Lett. (2002), 12 (21), 3111-3115).

Le produit AL peut être préparé partir de AK par réaction avec une urée (NH2CONR4R5) en présence d'un catalyseur à base de palladium tel que décrit dans la préparation de Z.

Le produit AM peut être préparé à partir de AK par réaction avec une amine (R2-NH2) en présence d'un catalyseur à base de palladium tel que décrit dans la préparation de X.

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 , 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 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,

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,

g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,

h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,

48

i) une réaction de réduction des composés nitrés en composés aminés,

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,

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.

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 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, 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 "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 exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthyl-silyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydro-pyrannyle, benzyle ou acétyle,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple

par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou 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 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-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 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, 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 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 sulfurique.

c) Les éventuels groupements alkylthio des produits 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 tétrahydrofuranne 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 chlorhy-drique 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.

i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans

52

les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protec-teurs 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 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 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 des groupements protecteurs usuels. On peut citer par exemples les groupements protecteurs suivants du radical amino: tert-butyle, tert-amyle, trichloroacétyle, chloroacétyle, benzhydryle, trityle, formyle, benzyloxycarbonyle.

Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut citer les radicaux tels que formyle, chloroacétyle, tétrahydropyrannyle, triméthylsilyle, tert-butyl diméthylsilyle.

Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas 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 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 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 de médicaments, des produits de formule générale (I) tels que définis ci-dessus, 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 desdits produits de formule (I).

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

- le 3-(4-tert-Butyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylméthyl]-imidazolidine-2,4-dione
- le 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)-1,1-diméthylurée
- le 3-[4-({3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée
- le 3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione
- le (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-

(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide

- le (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide

- le (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluorométhoxy)phényl}-2-phénylacétamide

- le (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide

- le 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

- le 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}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 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, 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 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 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.

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 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 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 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.

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.

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 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 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 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 prolifération de cellules mésangiales, désordres métaboliques, allergies, asthme, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathies, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabètes, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.

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 destiné à traiter des maladies en oncologie.

La présente invention concerne particulièrement 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.

Parmi ces cancers, la présente invention s'intéresse tout particulièrement au traitement des tumeurs solides

58

et au traitement de cancers résistants aux agents cytotoxiques

Parmi ces cancers, la présente invention concerne 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, 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 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 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 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.

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 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 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 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 anti-androgènes, les bengamides, les biphophonates 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 agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, des agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine et dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des antimétabolites comme le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

La présente invention concerne donc des produits de 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 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.

La présente invention concerne plus particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus

60

comme inhibiteurs de IGF1R.

Les spectres de RMN 1H sont enregistrés sur des spectromètres BRUKER à 400 MHz (AVANCE DRX-400) ou à 300 MHz (BRUKER AVANCE DPX-300). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxide - d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K.

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 ammoniac; appareil Micromass GCTof.

La LCMS est réalisée sur Colonne Hypersil Gold C18 3x50 mm de diamètre particules : 3µm

Conditions initiales :

Solvant A : Eau à 0,05 % TFA 95%

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

Débit 0,9 mL Pression à t_0 : 145b volume injecté : 5µl

GRADIENT sur 7mn

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

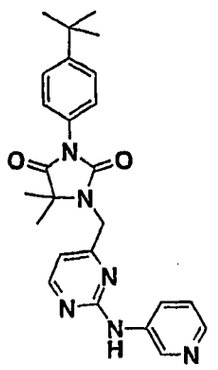
Détecteur U.V. DAD : 200<λ<400 nm, la masses est mesurée par électrospray (ES+) sur appareil Q-Tof-2 (Micromass)

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

Exemple 1 : 3-(4-tert-Butyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylméthyl]-imidazolidine-2,4-dione

Stade g : 3-(4-tert-Butyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-[2-

(pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylméthyl]-imidazolidine-2,4-dione

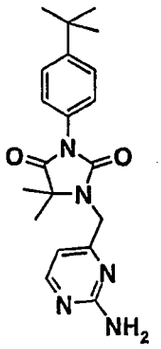


A une solution de 0,45 g de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dioneobtenu au stade f) dans 15 mL de dioxane sont ajoutés successivement sous argon 0,29 g de 3-bromopyridine, 1,51 g de carbonate de césium, 0,085 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthene et 0,027 g d'acétate de palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 120°C pendant 5 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane pour donner 76 mg de 3-(4-tert-Butyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylméthyl]-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 300 MHz : 1,32 (s, 9H); 1,45 (s, 6H); 2,54 (s, 6H); 4,64 (s, 2H); 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,72 (dd, J = 7,5 et 9,0 Hz, 1H); 8,40 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 8,57 (m, 2H); 9,06 (s large, 1H); 10,35 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=445 $[M+H]^+$ pic de base

<u>Stade f)</u> : 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione

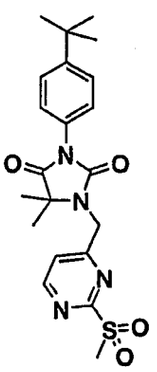


Une solution de 0,45 g de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade e) dans 2,1 mL de dioxane et 2,1 mL d'ammoniaque à 30% est chauffée dans un tube scellé au micro-onde à 120°C pendant 1 heure. Après évaporation des solvants on obtient 0,38 g de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dionedont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,40 (s, 2H); 6,59 (s, 2H); 6,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

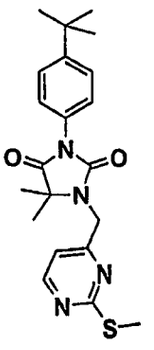
Spectre de Masse (ES) : m/z=368 $[M+H]^+$ pic de base

Stade e) : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione



A une solution de 4,11 g de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade d) dans 130 mL de dichloro-1,2-éthane sont ajoutés par portions 9,8 g d'acide 3-chloro-perbenzoique (70-75%). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures puis lavé successivement avec 2 fois 100 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane pour donner 0,8 g de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione dont les
caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,46 (s, 6H); 3,41 (s, 3H); 4,85 (s, 2H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H).
Spectre de Masse (ES) : m/z=431 $[M+H]^+$ pic de base

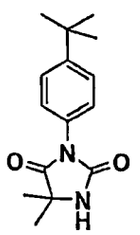
stade d): 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione



A une suspension de 1,74 g d'hydrure de sodium (à 60%) dans 70 mL de tétrahydrofurane sont ajoutées successivement, goutte à goutte sous atmosphère inerte

d'argon, une solution de 4,52 g de 3-(4-tert-butyl-phényl)-5,5-diméthyl-imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade c) dans 25 mL de tétrahydrofurane suivie par une solution de 5,14 g de 4-(chlorométhyl)-2-(méthylthio)pyrimidine dans 50 mL de tétrahydrofurane. Après addition, le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 48 heures, refroidi à température ambiante, versé sur de l'eau distillée et la phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée successivement avec de l'eau et 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 avec du dichlorométhane pour donner 5,92 g de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 300 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 2,50 (masqué, 3H); 4,64 (s, 2H); 7,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H).
Spectre de Masse (ES) : m/z=399; $[M+H]^+$ pic de base

<u>stade c)</u> : 3-(4-tert-Butyl-phényl)-5,5-diméthyl-imidazolidine-2,4-dione



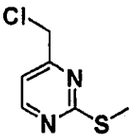
A une suspension de 15 g de 4-tert-butyl-phenyl-isocyanate dans 200 mL de toluène sont ajoutés successivement 31,52 mL de triéthylamine et 13,15 g de chlorhydrate d'ester méthylique de 2,2-diméthyl-glycine. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 24h, refroidi à température ambiante, versé sur de l'eau

distillée et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement à l'eau, avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther diéthylique et le solide formé est filtré et séché pour donner 17,75 g de 3-(4-tert-butyl-phényl)-5,5-diméthyl-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 300 MHz : 1,30 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,48 (s large, 1H).

Spectre de Masse (IE) : m/z=260 M^+

<u>Stade b)</u> : 4-(chlorométhyl)-2-(méthylthio)pyrimidine

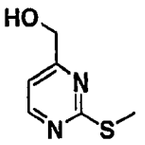


A une solution de 13,69 g de [2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthanolobtenu au stade a) dans 250 mL de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte 7,67 mL de chlorure de thionyle puis 3,91 mL de N,N-diméthylformamide. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15h et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther de di-isopropyl et le solide formé est filtré et séché pour donner 10,28 g de 4-(chlorométhyl)-2-(méthylthio)pyrimidine dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 2,52 (s, 3H); 4,72 (s, 2H); 7,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Spectre de Masse (IC) :m/z=175 $[M+H]^+$ pic de base

<u>Stade a)</u> : [2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthanol

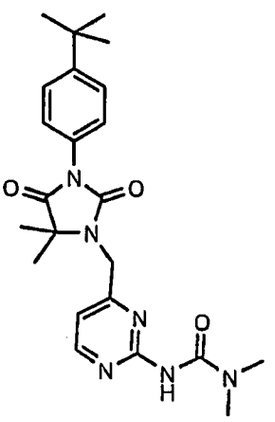


A une suspension de 20 g de 2-Méthylthio-pyrimidine-4-carboxaldéhyde dans 400 mL de méthanol à 0°C, sont ajoutés 9,8 g de borohydrure de sodium par petites portions. Après addition, le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15h et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris au dichlorométhane et lavé successivement avec de l'eau et une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 16,69 g de [2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl]méthanoldont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 2,49 (s, 3H); 4,48 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 5,61 (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^+ ; m/z=138 $[M -H2O]^+$ pic de base

Exemple 2 : 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)-1,1-diméthylurée



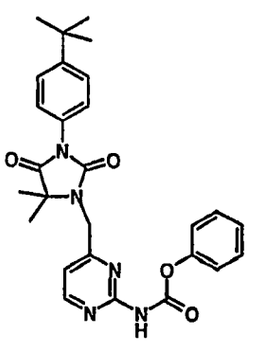
Stade b : 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)-1,1-diméthylurée

A une solution de 70 mg de phényle-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)carbamate obtenu au stade a) ci-dessous dans 3 mL de tétrahydrofuranne est introduit sous argon, 0,71 mL d'une solution de diméthylamine 2M dans le tétrahydrofuranne. Après une heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/acétonitrile/méthanol (98/1/1 en volumes) pour donner 20 mg de 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)-1,1-diméthylurée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,31 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 2,90 (s, 6H); 4,54 (s, 2H); 7,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 9,25 (s, 1H)

Spectre de masse (ES) : m/z=439 $[M+H]^+$ (pic de base)
m/z=437 $[M-H]^-$ (pic de base)

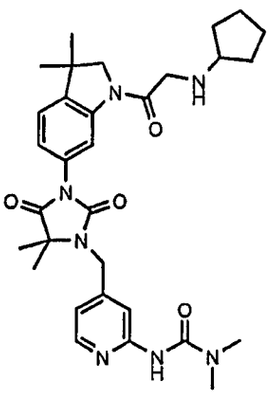
Stade a : Phényle-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)carbamate



A une solution de 100 mg de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenue au stade f) de l'exemple 1 dans 3 mL de tétrahydrofuranne, sont ajoutés à 0°C, 0,034 mL de pyridine et 0,045 mL de chlorocarbonate de phényle. Le mélange réactionnel est agité 4,5 heures à température ambiante puis dilué par de l'acétate d'éthyle et lavé par 2 fois 30 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis par 2 fois 30 mL d'eau, par 2 fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et enfin par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est 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 acétate d'éthyle/cyclohexanne (62/38 en volumes) on obtient 70 mg de phényle-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)carbamate sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : m/z=488 $[M+H]^+$ (pic de base)

Exemple 3 : 3-[4-({3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée



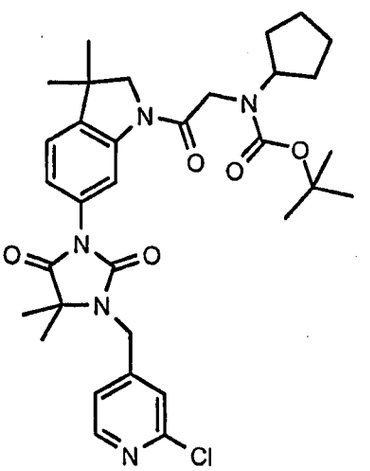
Stade m) : 3-[4-({3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée

A une solution de 0,312 g de [2-(6-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]cyclopentylcarbamate de tert-butyle obtenu au stade l) ci-dessous dans 12 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,066 g de N,N-diméthylurée, 0,028 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 0,022 g d'acétate de palladium et 0,65 g de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4h puis filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 mL de dioxanne puis 12 mL d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15h. Après concentration sous pression réduite le résidu est repris dans 40 mL d'eau, neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec 3 fois 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes) pour donner 0,08 g de 3-[4-({3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : De 1,28 à 1,78 (m, 8H); 1,32 (s, 6H); 1,40 (s, 6H); 2,94 (s, 6H); 3,09 (m, 1H); 3,50 (s large, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,99 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H); 7,37

(d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (s large, 1H); 8,05 (s large, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,79 (s, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=576 $[M+H]^+$
m/z=598 $[M+Na]^+$

Stade 1) : [2-(6-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]cyclopentylcarbamate de tert-butyle



A une solution de 3,3 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade k) ci-dessous dans 60 mL de dichlorométhane sont ajoutés 1,79 mL de triéthylamine suivis par 1,5 g de di-tert-butyldicarbonate. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15h puis lavé avec 3 fois 25 mL d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) pour donner 3,9 g de [2-(6-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]cyclopentylcarbamate de tert-butyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

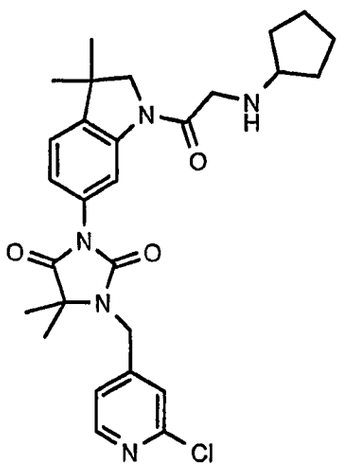
Spectre RMN 1H à 400 MHz : de 1,20 à 1,85 (m, 29H); 3,95 (s large, 2H); de 3,98 à 4,45 (m étalé, 3H); 4,63 (s, 2H); 7,10 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,45 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,58 (s large, 1H); 8,08 (s large, 1H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=624 $[M+H]^+$

m/z=646 $[M+Na]^+$

m/z=668 $[M-H]^-$ + HCOOH

Stade k) : 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



Une solution de 3,423 g de 3-[1-(chloroacétyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade j) ci-dessous dans 42 mL de cyclopentylamine est chauffée à 70°C pendant 4h. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu repris dans 100 mL d'eau et extrait avec 3 fois 60 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol

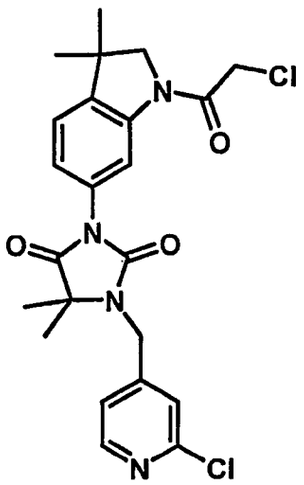
(95/5 en volumes) pour donner 3,5 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : de 1,25 à 1,78 (m, 8H); 1,32 (s, 6H); 1,40 (s, 6H); 2,00 (m étalé, 1H); 3,05 (m, 1H); 3,48 (s, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,63 (s, 2H); 7,09 (dd, J = 1,5 et 8,5 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,45 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,58 (s large, 1H); 8,08 (s large, 1H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=524 $[M+H]^+$

m/z=568 $[M-H]^-$ + HCOOH

Stade j : 3-[1-(Chloroacétyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione

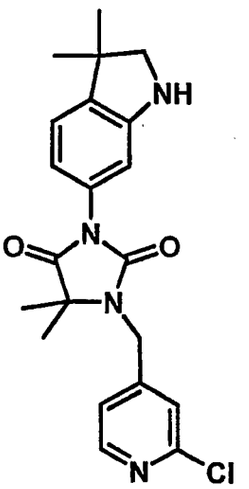


A une solution de 798 mg de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-(3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade i) ci-dessous dans 40 mL de dichloro-1,2-éthane sont introduits 295µl de diisopropylamine. La solution est refroidie à -20°C sous argon puis 226 mg de chlorure de chloroacéthyle sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 0°C pendant 1,5 heure.

Après ajout d'éther diéthylique, le milieu est concentré sous pression réduite et on obtient 1,2 g d'un mélange contenant principalement de la 3-[1-(chloroacétyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione sous forme d'une pâte brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

R_fCCM silice = 0,35 [dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes]

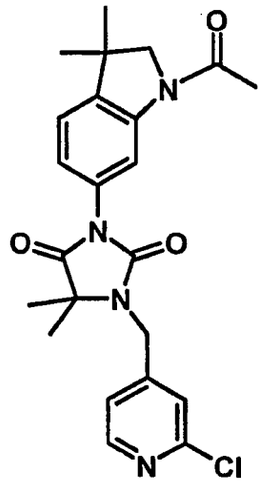
Stade i : 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-(3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



A une solution de 2,65 g de 3-(1-acétyl-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenue au stade h) ci-dessous dans 30 mL de dioxanne sont ajoutés 33 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C durant dix sept heures et concentré sous pression réduite. Le résidu est dilué par 30 mL d'eau et versé sur une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, le précipité formé est filtré, lavé par quatre fois 10 mL d'eau et séché pour donner 2,3 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-(3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-

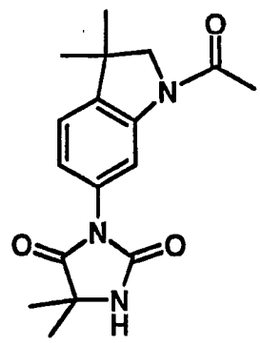
5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
LCMS : TR = 6,34min; m/z=399 $[M+H]^+$

Stade h : 3-(1-Acétyl-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



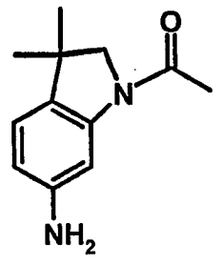
A 949 mg de d'hydrure de sodium, sont ajoutés sous argon 5 mL de diméthylformamide goutte à goutte puis une solution de 6,8 g de 3-(1-acétyl-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade g) ci-dessous dans 40 mL de diméthylformamide. La solution obtenue est agitée pendant 1,5 heure à 25°C puis sont ajoutés 5,24 g de 2-chloro-4-chlorométhyl pyridine obtenu au stade b) ci-dessous. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures et dilué par 300 mL d'eau, le solide formé est filtré, lavé par trois fois 20 mL d'eau et par deux fois 20 mL d'éther diéthylique et séché pour donner 8,8 g de 3-(1-acétyl-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre de masse (ES) : m/z=441 $[M+H]^+$

Stade g : 3-(1-Acétyl-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



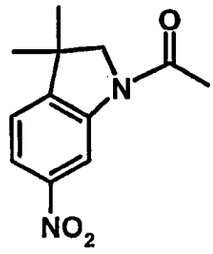
Une solution de 6,6 g de 1,1'-carbonylbis(1H-imidazole) et de 460 mg de 1H-imidazole dans 50 mL de tétrahydrofuranne est agitée sous argon et refroidie dans un bain de glace à 0°C. A cette solution est ajoutée une suspension de 6,9 g de 1-acétyl-3,3-diméthylindolin-6-amine obtenu au stade f) ci-dessous dans 50 mL de tétrahydrofuranne. Après une heure d'agitation, sont ajoutés 9,5 mL de triéthylamine et 5,2 g de 2-méthylalaninate de méthyle chlorhydrate et le mélange est agité deux heures à température ambiante puis porté au reflux durant 17 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est dilué par 800 mL d'eau, le précipité formé est filtré, lavé par quatre fois 25 mL d'eau et par trois fois 15 mL d'éther diéthylique puis séché pour donner 8 g de 3-(1-acétyl-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
LCMS : TR = 3,19 min; m/z=316 $[M+H]^+$; m/z=314 $[M-H]^-$

Stade f : 1-acétyl-3,3-diméthylindolin-6-amine



Dans un réacteur d'hydrogénation sont introduits 1,46 g de palladium à 10% sur charbon, 8,8 g de 1-acétyl-3,3-diméthyl-6-nitroindoline obtenu au stade e) ci-dessous et 110 mL d'éthanol. Après réaction pendant une heure et dix minutes sous 3 bars à une température de 25°C, le milieu réactionnel est filtré sur papier, concentré sous pression réduite pour donner 6,9 g de 1-acétyl-3,3-diméthylindolin-6-amine sous forme d'un solide brun dont les caractéristiques sont les suivantes :
LCMS : TR = 1,12 min; m/z=205 $[M+H]^+$

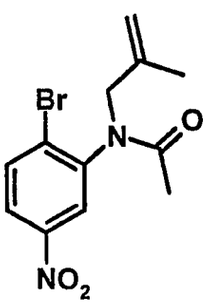
Stade e : 1-acétyl-3,3-diméthyl-6-nitroindoline



A une solution de 5,2 g de N-(2-bromo-5-nitrophényl)-N-(2-méthylprop-2-én-1-yl)acétamide obtenu au stade d) ci-dessous dans 140 mL de diméthylformamide sont ajoutés 2,12 g de chlorure de N,N,N-triéthyléthanaminium, 1,4 g de formiate de sodium et 3,4 g d'acétate de sodium. Après trente minutes d'agitation sous argon à température ambiante, sont ajoutés 410 mg de diacétate de palladium et le mélange est chauffé à 80°C pendant cinq heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec un litre d'eau, le solide formé est filtré et lavé avec quatre fois 40 mL d'eau. Le solide est ensuite dissout dans 200 mL d'acétate

d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium en présence de 0,5 g de charbon végétal, filtré et concentré à sous pression réduite pour donner 3 g de 1-acétyl-3,3-diméthyl-6-nitroindoline sous forme d'un solide jaune beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre de masse (IE) : m/z=234 M^+

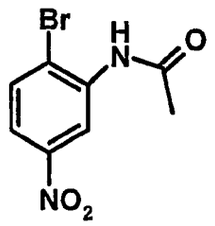
Stade d : N-(2-bromo-5-nitrophényl)-N-(2-méthylprop-2-én-1-yl)acétamide



A une suspension de 1,34 g d'hydrure de sodium dans 10 mL de diméthylformamide sous argon est ajoutée goutte à goutte à 0°C, une solution de 5,8 g de N-(2-bromo-5-nitrophényl)acétamide obtenu au stade c) ci-dessous dans 90 mL de diméthylformamide et le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 1 heure. 3,3 mL de 3-chloro-2-méthylprop-1-ène sont ensuite ajoutés puis le mélange est chauffé à 60°C durant 2 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est dilué avec un litre d'eau et extrait par quatre fois 80 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par trois fois 50 mL d'une solution aqueuse saturée en 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'heptane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) pour donner 5,2 g de N-(2-bromo-5-nitrophényl)-N-(2-méthylprop-2-én-1-yl)acétamide sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

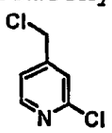
Spectre de masse (IE) : m/z=312 M^+

Stade c : N-(2-bromo-5-nitrophényl)acétamide



Dans un réacteur pour four micro-ondes sont solubilisés 2,8 g de 2-bromo-5-nitroaniline dans 18 mL d'anhydride acétique. Après fermeture hermétique du réacteur et une heure à 60°C sous irradiation micro-ondes, le solide est filtré puis lavé par trois fois 10 mL d'éther diéthylique et séché pour donner 3 g de N-(2-bromo-5-nitrophényl)acétamide sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
LCMS : TR = 3,05 min; m/z=259; 261 $[M+H]^+$ (présence d'un brome)

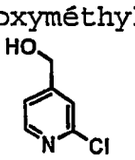
Stade b): 2-Chloro-4-chloromethyl-pyridine



A une solution de 11.3 g de 2-Chloro-4-hydroxyméthyl-pyridine obtenu au stade a) ci-dessous dans 200 mL de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte 6.896 mL de chlorure de thionyle puis 2.1 mL de diméthylformamide, le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante puis 50 mL d'eau sont ajoutés goutte à goutte. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 12.8 g de 2-Chloro-4-chloromethyl-pyridine sous forme d'un liquide ambré utilisé tel quel sans autre purification.

R_fCCM silice = 0,44 (éluant dichlorométhane).

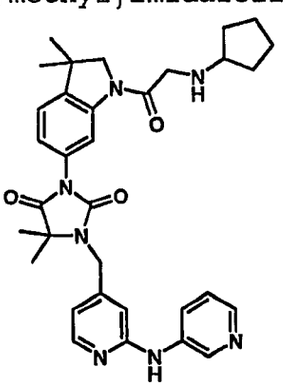
Stade a): 2-Chloro-4-hydroxyméthyl-pyridine



78,78 g d'acide 2-chloroisonicotinique sont ajoutés sous argon, par portions, à 300 mL d'une solution 2M de diméthylsulfure-borane dans le tétrahydrofuranne. Le mélange réactionnel est agité pendant 17 heures à température ambiante puis traité successivement par 20 mL d'eau goutte à goutte et 20 mL d'acide chlorhydrique 5N. 300 mL d'acétate d'éthyle sont ensuite ajoutés, les phases sont séparées et la phase organique lavée avec 3 fois 100 mL de solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite pour donner 68,6 g de 2-chloro-4-hydroxyméthyl-pyridine sous forme d'un solide jaune pâle.

R_fCCM silice = 0,38 (éluent dichlorométhane/méthanol 90/10 en volumes).

Exemple 4 : 3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

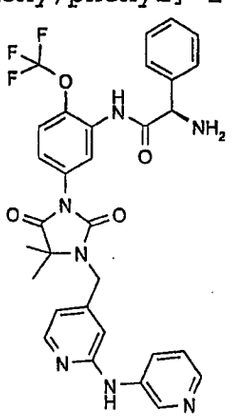


A une solution de 0,312 g de [2-(6-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]cyclopentylcarbamate de tert-butyle obtenu au stade 1) de l'exemple 3 dans 12 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,094 g de 3-aminopyridine, 0,028 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 0,022 g d'acétate de palladium et 0,65 g de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4h puis filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 mL de dioxanne puis 12 mL d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15h. Après concentration sous pression réduite le résidu est repris dans 40 mL d'eau, neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec 3 fois 25 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est trituré avec de l'éther diéthylique et le solide obtenu est filtré et séché pour donner 0,12 g de 3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz :De 1,28 à 1,78 (m, 8H); 1,32 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 2,10 (m étalé, 1H); 3,06 (m, 1H); 3,48 (s large, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,82 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 6,84 (s large, 1H); 7,08 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 5,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,08 (d large, J = 5,0 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,21 (s, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=582 $[M+H]^+$

Exemple 5a : (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide



Stade e) : (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide

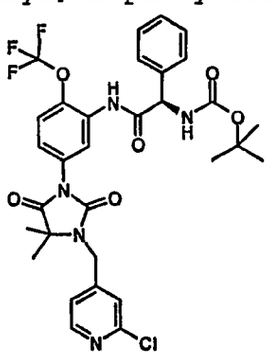
A une solution de 33 mg de (2R)-2-amino-N-[5-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide stade d) ci-dessous dans 1 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 7 mg de 3-aminopyridine, 3 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 1,1 mg d'acétate de palladium et 61 mg de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé à 110°C pendant 1h, filtré, lavé avec 2 fois 10 mL de dioxanne puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 1 mL de dioxanne puis 1 mL d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité à 40°C pendant 2h. Le mélange réactionnel est ensuite traité avec 30 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec 3 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par HPLC (gradient eau-

acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 12 mg de (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 4,54 (s, 2H); 4,62 (s, 1H); 6,82 (m, 2H); de 7,22 à 7,38 (m, 5H); 7,42 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,60 (d large, J = 9,0 Hz, 1H); 8,07 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,19 (ddd, J = 1,5 - 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,17 (s, 1H).

Spectre de masse (ES): m/z=620 $[M+H]^+$; m/z=1261 $[2M+Na]^+$

<u>Stade d) :</u> (2R)-2-amino-N-[5-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide



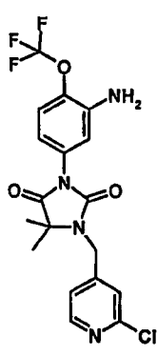
A une solution de 0,6 g de D-N-Boc-phenylglycine dans 12 mL de diméthylformamide sont ajoutés 0,74 g de O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU). Après agitation pendant 5 minutes sont ajoutés successivement 0,837 mL de triéthylamine et 0,86 g de 3-[3-amino-4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade c) ci-dessous. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 15 heures puis versé dans 100 mL d'eau. La pahse aqueuse est extraite avec 3 fois 70 mL d'acétate

d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec 50 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) pour donner 220 mg de (2R)-2-amino-N-[5-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,40 (s, 15H); 4,62 (s, 2H); 5,53 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,25 à 7,41 (m, 4H); 7,46 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); de 7,48 à 7,56 (m, 4H); 7,59 (s large, 1H); 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,0 (s, 1H).

SPectre de Masse (ES) : m/z=662 $[M+H]^+$

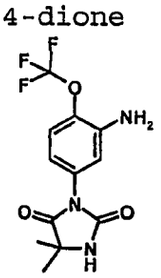
Stade c) : 3-[3-amino-4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



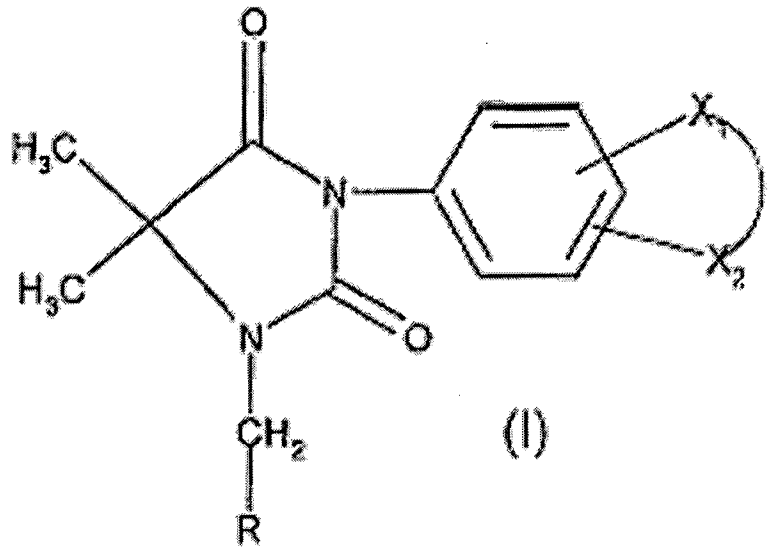
A une solution de 4,9 g de 3-[3-amino-4-(trifluorométhoxy)phényl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) ci-dessous dans 200 mL de diméthylformamide sont ajoutés sous argon 0,68 g d'hydrure de sodium à 60% et l'agitaion est poursuivie 20 minutes à température ambiante. A cette solution sont ajoutés 2,85 g de 2-chloro-4chlorométhyl pyridine obtenu au stade b) de l'exemple 3 en solution dans 20 mL de

diméthylformamide, le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 70°C pendant 3,5 heures puis versé dans 500 mL d'eau glacée et extrait avec 3 fois 300 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est repris dans 500 mL de diéthyléther, lavé à l'eau, séché séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentrésous vide pour donner 6,8 g de 3-[3-amino-4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,39 (s, 6H); 4,62 (s, 2H); 5,59 (s, 2H); 6,62 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,20 (d large, J = 8,5 Hz, 1H); 7,43 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,56 (s large, 1H); 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=429 $[M+H]^+$

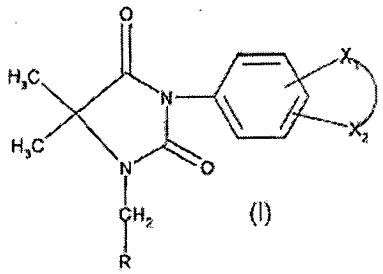
Stade b) : 3-[3-amino-4-(trifluorométhoxy)phényl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



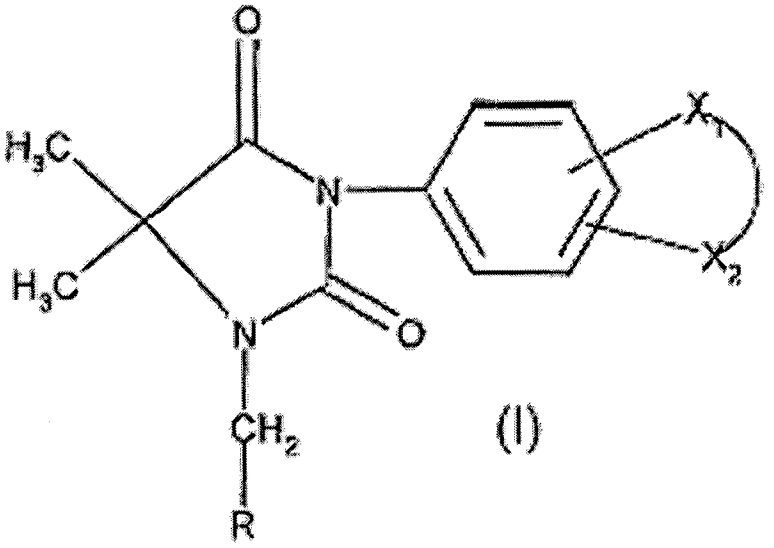
A une suspension de 6 g de 5,5-diméthyl-3-[3-nitro-4-(trifluorométhoxy)phényl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) ci-dessous dans 180 mL d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés, par portion, 33 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 5 heures puis refroidi à température ambiante et versé sur un mélange de 500 mL d'acétate d'éthyle et 200 mL d'eau. Une solution d'hydroxide de sodium 5N est ensuite ajoutée jusqu'à pH 8 puis le solide formé est filtré sur célite et le solide lavé avec de l'acétate d'éthyle. Les



(I)



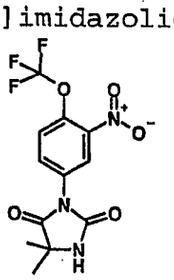
(I)



(I)

phases sont séparées et la phase aqueuse lavée avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 4,96 g de 3-[3-amino-4-(trifluorométhoxy)phényl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione sous la forme d'une poudre beige.
R_fCCM silice = 0,18 [dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]

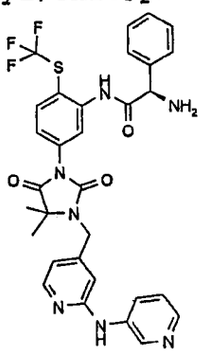
Stade a) : 5,5-diméthyl-3-[3-nitro-4-(trifluorométhoxy)phényl]imidazolidine-2,4-dione



A une solution de 15 mL de trichlorométhyl chloroformate (diphosgène) dans 500 mL de toluène sont ajoutés 3 g de noir 3S. A cette suspension refroidie à -20°C sont ajoutés 20 g de 3-nitro-4-trifluorométhoxy aniline en solution dans 400 mL de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé progressivement à température ambiante puis porté au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, une suspension de 18 g de chlorhydrate d'ester éthylique de diméthylglycine dans 150 mL de toluène est ajoutée, suivie par 66 mL de triéthylamine et le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 15 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu repris dans 500 mL de dichlorométhane, lavé avec 3 fois 100 mL d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite trituré dans de l'éther diéthylique et le solide formé est filtré et séche pour donner 7,8 g de 5,5-diméthyl-3-

[3-nitro-4-(trifluorométhoxy)phényl]imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 300 MHz : 1,42 (s, 6H); 7,90 (qd, J = 1,0 et 9,0 Hz, 1H); 8,00 (dd, J = 3,0 et 9,0 Hz, 1H); 8,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,75 (s large, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=332 : $[M-H]^-$

Exemple 5b : (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide

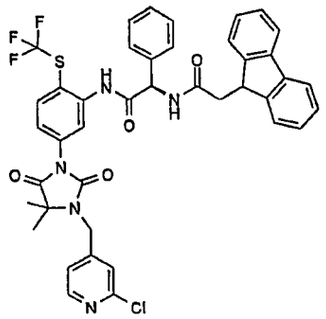


Stade f) : (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide
A une solution de 33 mg de (2R)-N-(5-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl)-2-[(9H-fluorén-9-ylacétyl)amino]-2-phénylacétamide obtenu au stade e) ci-dessous dans 1 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 14 mg de 3-aminopyridine, 3 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 1,1 mg d'acétate de palladium et 61 mg de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé à 110°C pendant 3h, filtré, lavé avec 2 fois 10 mL de dioxanne puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 5 mg de (2R)-2-amino-N-{5-

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

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 4,54 (s, 2H); 4,59 (s, 1H); 5,67 (m très étalé, 2H); 6,82 (m, 2H); de 7,22 à 7,31 (m, 2H); 7,34 (t large, J = 7,5 Hz, 2H); 7,40 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 7,43 (d large, J = 7,5 Hz, 2H); 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,08 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 8,12 (m, 1H); 8,20 (ddd, J = 1,5 - 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 8,33 (s large, 1H); 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,18 (s, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=636 $[M+H]^+$; m/z=634 $[M-H]^-$

<u>Stade e) :</u> (2R)-N-(5-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl)-2-[(9H-fluorén-9-ylacétyl)amino]-2-phénylacétamide.



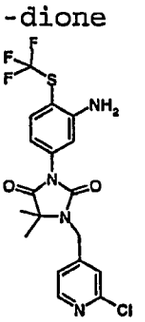
A une solution de 210 mg de 3-{3-amino-4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade d) ci-dessous et de 183 mg de D-N-FMOC-phenylglycine dans 4,5 mL de dichloro-1,2-éthane chauffée à 95°C sont ajoutés successivement 2 gouttes de diméthylformamide et 72 µL de chlorure de thionyle. Le chauffage est poursuivi 2,5 heures puis le solvant est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en

volumes). Le résidu jaune obtenu est purifié à nouveau par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 145 mg de (2R)-N-(5-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl)-2-[(9H-fluorén-9-ylacétyl)amino]-2-phénylacétamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,40 (s, 6H); de 4,19 à 4,32 (m, 3H); 4,64 (s, 2H); 5,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,22 à 7,51 (m, 10H); 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,78 (m large, 2H); de 7,80 à 7,92 (m, 3H); 8,30 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,3 (s, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=800 $[M+H]^+$; m/z= 798 $[M-H]^-$

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



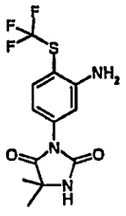
A une solution de 0,4 g de 3-{3-amino-4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione au stade c) ci-dessous dans 20 mL de diméthylformamide sont ajoutés sous argon 53 mg d'hydrure de sodium à 60% et l'agitaion est poursuivie 20 minutes à température ambiante. A cette solution sont ajoutés 2,85 g de 2-chloro-4chlorométhyl pyridine obtenu au stade b) de l'exemple 3 en solution dans 5 mL de diméthylformamide, le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 70°C pendant 3,5 heures puis versé dans 100 mL

d'eau glacée et extrait avec 3 fois 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est repris dans 100 mL de diéthyléther, lavé à l'eau, séché séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentrésous vide pour donner 500 mg de 3-{3-amino-4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,40 (s, 6H); 4,63 (s, 2H); 6,01 (s large, 2H); 6,70 (dd, J = 2,5 et 8,0 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H); de 7,40 à 7,50 (m, 2H); 7,58 (s large, 1H); 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=445 $[M+H]^+$; m/z=443 $[M-H]^-$; m/z=489 $[M-H]^-$ + HCOOH

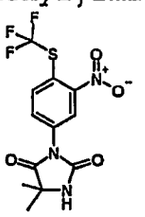
<u>Stade c) :</u> 3-{3-amino-4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



A une suspension de 1,75 g de 5,5-diméthyl-3-{3-nitro-4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione au stade b) ci-dessous dans 60 mL d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés, par portion, 7,5 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 8 heures puis refroidi à température ambiante et versé sur un mélange de 100 mL d'acétate d'éthyle et 20 mL d'eau. Une solution d'hydroxide de sodium 5N est ensuite ajoutée jusqu'à pH 8 puis le solide formé est filtré sur célite et le solide lavé avec de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse lavée avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont 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 de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) pour donner 400 mg de 3-{3-amino-4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes : Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,39 (s, 6H); 5,98 (s, 2H); 6,62 (dd, J = 2,5 et 8,0 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,44 (d, J 8,0 Hz, 1H); 8,56 (s large, 1H).

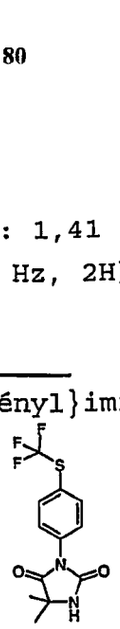
Stade b) : 5,5-diméthyl-3-{3-nitro-4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



A une solution de 3,8 g de 5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) ci-dessous dans 7 mL d'acide sulfurique concentré est ajouté goutte à goutte à -5°C un mélange d'acide nitrique (0,75 mL) dans 3 mL d'acide sulfurique concentré. A près agitation pendant 4 heures à 0°C (bain de glace) le mélange est versé sur 150 g de glace et le pH est remonté à 10 par ajout d'ammoniaque concentré. La pahse aqueuse est ensuite extraite avec 2 fois 150 mL d'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous presssion réduite. Le résidu est purifié par chromatographie dur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de métahnol (95/5 en volumes) pour donner 1,8 g de 5,5-diméthyl-3-{3-nitro-4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,41 (s, 6H); 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,00 (d, J= 8,5 Hz, 2H); 8,71 (s large, 1H).

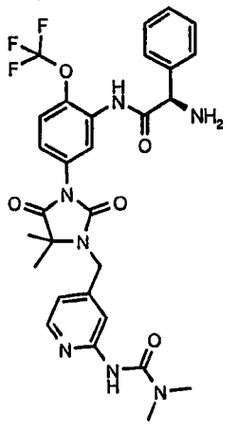
Stade a) : 5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione



A une solution de 8,5 mL de trichlorométhyl chloroformate (diphosgène) dans 250 mL de toluène sont ajoutés 1,8 g de noir 3S. A cette suspension refroidie à -20°C sont ajoutés 10 g de 4-trifluorométhylthio aniline en solution dans 160 mL de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé progressivement à température ambiante puis porté au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, une suspension de 9,4 g de chlorhydrate d'ester éthylique de diméthylglycine dans 90 mL de toluène est ajoutée suivie par 38 mL de triéthylamine et le mélange réactionnel chauffé au reflux pendant 15 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu repris dans 200 mL de dichlorométhane, lavé avec 3 fois 100 mL d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite trituré dans de l'éther diéthylique et le solide formé est filtré et séche pour donner 12 g de 5,5-diméthyl-3-{4-[(trifluorométhyl)thio]phényl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,40 (s, 6H); 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,82 (d, J= 8,5 Hz, 2H); 8,65 (s large, 1H).
Spectre de masse (IE) : m/z=304 $[M]^+$;
m/z=219 $[M]^+$ - CONHCH(CH3)2; m/z=150 $[219]^+$ -CF3

92

Exemple 6a : (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluorométhoxy)phényl}-2-phénylacétamide

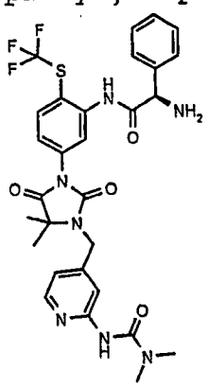


A une solution de 150 mg de (2R)-2-amino-N-[5-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide obtenu au stade d) de l'exemple 5a dans 10 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 30 mg de N,N-diméthylurée, 13 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphényl phosphine) (Xantphos), 5 mg d'acétate de palladium et 280 mg de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 1h puis filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 mL de dioxanne puis 5 mL d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité à 40°C pendant 1h. Après concentration sous pression réduite le résidu est purifié par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 45 mg de ((2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluorométhoxy)phényl}-2-phénylacétamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,39 (s, 6H); 2,92 (s, 6H); 4,56 (s, 2H); 4,62 (s, 1H); 6,98 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); de 7,23 à 7,38 (m, 4H); 7,42 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (d large, J = 9,0 Hz, 1H); 7,82 (s large, 1H); 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,79 (s large, 1H).

Spectre de masse (ES): m/z=612 $[M-H]^-$; m/z=614 $[M+H]^+$

Exemple 6b : (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide



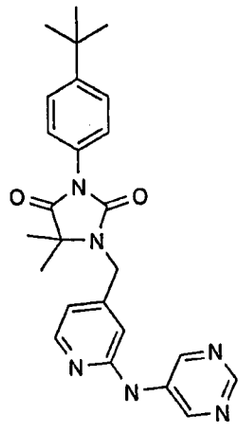
Le produit est préparé comme dans l'exemple 5b en remplaçant la 3-aminopyridine par la N,N-diméthyl urée pour donner le (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

LCMS : TR = 3,09 min; m/z=609 $[M+H]^+$; m/z=607 $[M-H]^-$

Exemple 7 : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

94

Stade d : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

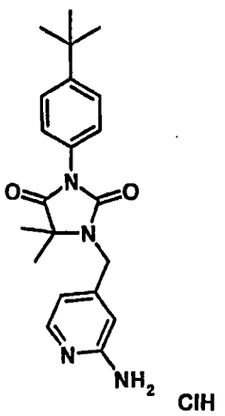


A une solution de 200 mg de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione chlorhydrate obtenu au stade c) ci-dessous dans 5 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon 11,1 mg de diacétate de palladium, 29 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (xantphos), 777 mg de carbonate de césium et 86,8 mg de 5-bromopyrimidine. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 5h puis filtré et le filtrat 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 concentré (95/4/1 en volumes) pour donner 135 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,31 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 4,58 (s, 2H); 6,88 (s large, 1H); 6,90 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,36 (d large, J = 9,0 Hz, 2H); 7,52 (d large, J = 9,0 Hz, 2H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,13 (s, 2H); 9,44 (s, 1H)

Spectre de masse (ES) : m/z=445 $[M+H]^+$ (pic de base)

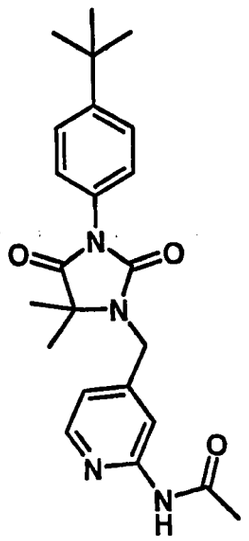
Stade c : 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione chlorhydrate



A une solution de 1,8 g de N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)acétamide obtenu au stade b) ci-dessous dans 40 mL de dioxanne sont ajoutés 20,8 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange est chauffé à 75°C pendant six heures puis 42 mL de la solution d'acide chlorhydrique 1N sont ajoutés et l'agitation est maintenue durant trente six heures à la même température. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite pour donner 1,4 g de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione chlorhydrate sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
LCMS : TR = 3,25 min ; m/z=367 $[M+H]^+$ -HCl

Stade b : N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)acétamide

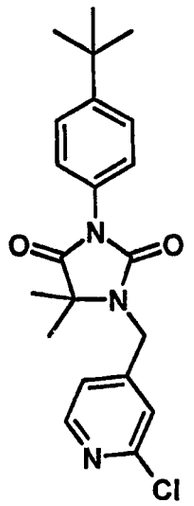
96



A une solution de 400 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) ci-dessous dans 12 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 23,3 mg de diacétate de palladium, 72 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine)[xantphos] , 1,18 g de carbonate de césium et 153 mg d'acétamide. Après une heure de chauffage à une température voisine de 90°C et chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'oxyde de diéthyle/acétate d'éthyle (gradient jusqu'à 100% d'acétate d'éthyle), on obtient 370 mg de N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)acétamide sous forme de cristaux blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

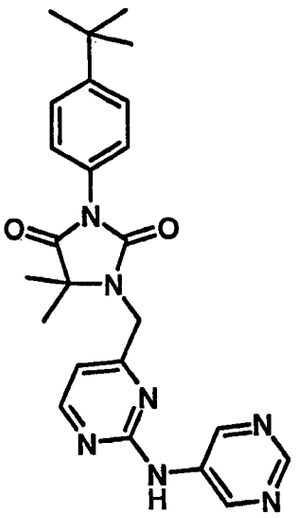
LCMS : TR = 3,95 min ; m/z=409 $[M+H]^+$

Stade a : 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



A une suspension de 1,1 g d'hydrure de sodium dans 40 mL de diméthylformamide sous argon sont ajoutés successivement 4,9 g de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade c) de l'exemple 1 et 4,55 g de 2-chloro-4-(chlorométhyl)pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 48h à température ambiante puis dilué avec 260 mL d'eau. Le solide formé est filtré, rincé avec de l'ether diisopropylique et séché pour donner 4,61 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre de masse (ES) : m/z=386 $[M+H]^+$; m/z=430 [M-H+HCOOH]-

Exemple 8 : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

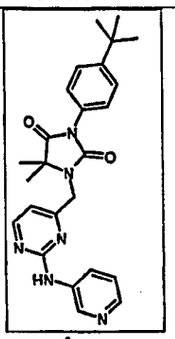
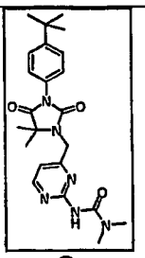
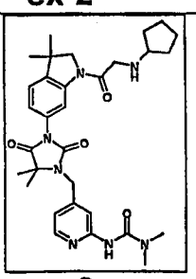
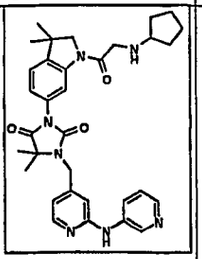


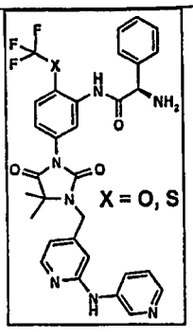
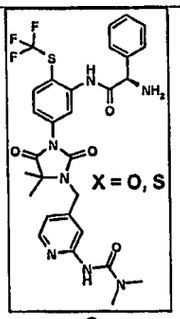
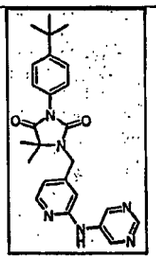
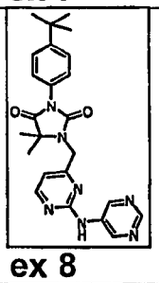
A une solution de 150 mg de 1-[(2-aminopyrimidin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu stade f) de l'exemple 1 dans 10 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 18 mg de diacétate de palladium, 56 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine)(Xantphos), 505 mg de carbonate de césium et de 129 mg de 5-bromopyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 8 heures puis filtré et le filtrat est concentré sous pression rduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (96/2/2 en volumes) pour donner 45 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,31 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 4,63 (s, 2H); 7,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,39 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 8,78 (s, 1H); 9,19 (s, 2H); 10,0 (s, 1H)

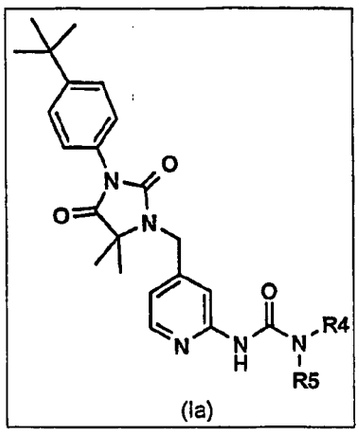
Spectre de masse (ES) : m/z=446 $[M+H]^+$ (pic de base); m/z=444 $[M-H]^-$ (pic de base)

Les exemples 2 à 8 dont les noms et structures sont décrits ci-après, sont préparés comme indiqué dans les schémas généraux ci-dessus à l'exemple 1.

Structure	Nom
 ex 1	3-(4-tert-Butyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylméthyl]-imidazolidine-2,4-dione
 ex 2	3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)-1,1-diméthylurée
 ex 3	3-[4-({3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée
 ex 4	3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

 ex 5	Ex 5a X=O (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide Ex 5b X=S (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide
 ex 6	Ex 6a X=O (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluorométhoxy)phényl}-2-phénylacétamide Ex 6b X=S (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide
 ex 7	3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione
 ex 8	3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

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

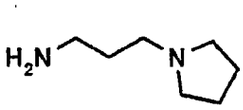


(Ia)

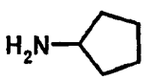
dans laquelle NR4R5 a la signification indiquée ci-dessus.

Les produits de formule (Ia) peuvent notamment être préparés comme indiqué dans le Schéma général 2 (composés P et M).

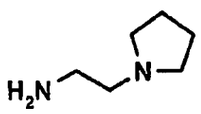
Des exemples de produits ayant différents radicaux NR4R5 selon la présente invention sont indiqués ci-après : ces produits font partie de la présente invention.



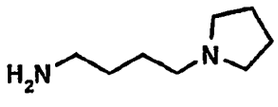
ex 9



ex 10

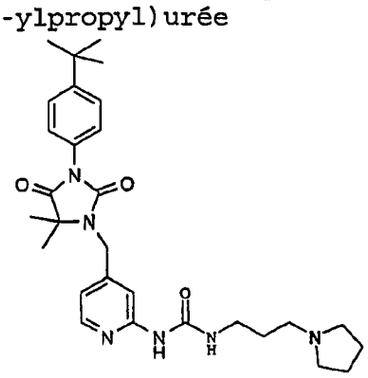


ex 11



ex 12

Exemple 9 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)urée



102

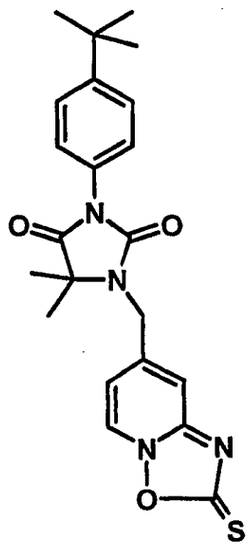
Stade c : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)urée

A une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) ci-dessous dans 2 mL de diméthylsulfoxyde sont ajoutés 120 mg de 3-pyrrolidin-1-ylpropan-1-amine. La solution est agitée à une température de 100°C durant une heure et quarante minutes. Après retour à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau, la suspension filtrée et le précipité purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28% (gradient de 100/0 à 75/20/5 en volumes). On obtient 18,5 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)urée sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); de 1,57 à 1,70 (m, 6H); 2,41 (m, 6H); 3,21 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,92 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s large, 1H); 7,34 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,27 (m large, 1H); 9,13 (s, 1H)

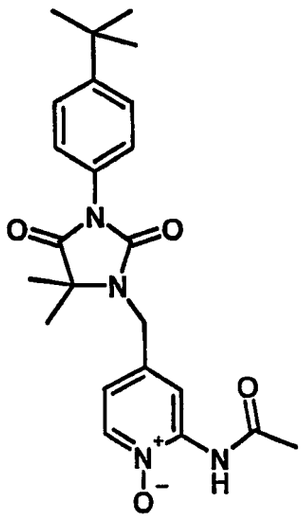
Spectre de masse (ES) : m/z=521 $[M+H]^+$ (pic de base); m/z=519 $[M-H]^-$ (pic de base)

Stade b : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione



A une solution de 240 mg de N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}-1-oxidopyridin-2-yl)acétamide obtenu au stade a) ci-dessous dans 6 mL d'éthanol sont ajoutés 109 mg d'hydrogénocarbonate de sodium et 75 mg de dichlorure thiocarbonyl. Après deux heures et trente minutes d'agitation, le solide en suspension est filtré, lavé par de l'éthanol et séché. On obtient 220 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione sous forme d'une poudre beige don't les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre de masse (ES) : m/z=425 $[M+H]^+$; m/z=423 $[M-H]^-$

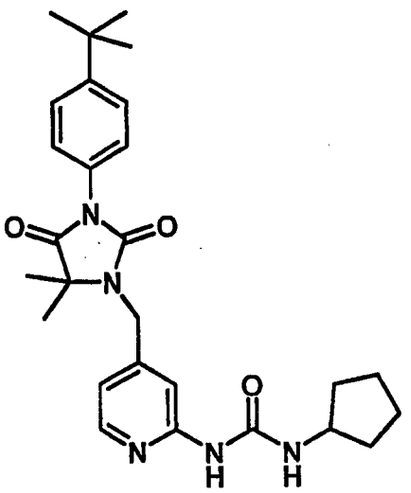
Stade a : N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}-1-oxidopyridin-2-yl)acétamide



A une solution de 370 mg de N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)acétamide obtenu au stade b) de l'exemple 7 dans 20 mL de dichlorométhane sont ajoutés sous argon et sous agitation 704 mg d'acide 3-chlorobenzenecarboperoxyde. Après une heure trente d'agitation à une température voisine de 20°C sont ajoutés 156 mg d'acide 3-chlorobenzenecarboperoxyde. La solution est agitée une nuit puis diluée par du dichlorométhane, lavée par trois fois une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28% (gradient de 100/0 à 90/9/1 en volumes), on obtient 280 mg de N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}-1-oxidopyridin-2-yl)acétamide sous forme d'une cire jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : m/z=425 $[M+H]^+$; m/z=423 $[M-H]^-$

Exemple 10 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-cyclopentylurée



Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 2 mL de diméthylsulfoxyde et de 60 mg de cyclopentanamine. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'oxyde de diéthyle/acétate d'éthyle (gradient de 100/0 à 0/100 en volumes), on obtient 33 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-cyclopentylurée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,40 (m masqué, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,36 (s large, 1H); 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,18 (m large, 1H); 9,09 (s, 1H)

Spectre de masse (ES) : m/z=478 $[M+H]^+$ (pic de base); m/z=476 $[M-H]^-$

Exemple 11 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)urée

106

Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 2 mL de dioxanne et de 32,3 mg de 2-pyrrolidin-1-yléthanamine. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28% (95/4/1 en volumes), on obtient 42,4 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,32 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,69 (m, 4H); 2,47 (m partiellement masqué, 4H); 2,52 (t partiellement masqué, J = J = 6,5 Hz, 2H); 3,27 (q partiellement masqué, J = 6,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d large, J = 9,0 Hz, 2H); 7,35 (s large, 1H); 7,51 (d large, J = 9,0 Hz, 2H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,24 (m large, 1H); 9,17 (s large, 1H)

Spectre de masse (ES) : m/z=507 $[M+H]^+$

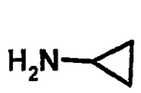
Exemple 12 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)urée

Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 2 mL de dioxanne et de 40,2 mg de 4-pyrrolidin-1-ylbutan-1-amine. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28% (95/4/1 en volumes), on obtient 60,2 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-

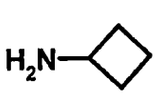
butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,32 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,48 (m, 4H); 1,65 (m, 4H); 2,38 (m, 6H); 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,92 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s large, 1H); 7,34 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,25 (m large, 1H); 9,12 (s large, 1H)

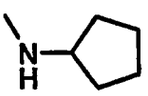
Spectre de masse (ES) : m/z=535 $[M+H]^+$ (pic de base); m/z=533 $[M-H]^-$



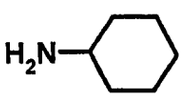
ex 13



ex 14



ex 15



ex 16

Exemple 13 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-cyclopropylurée

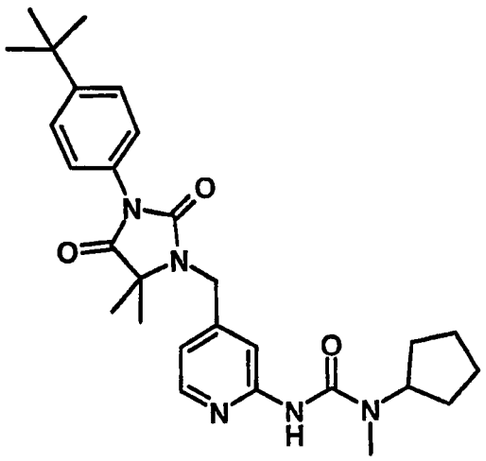
Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 200 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 4 mL d'éthanol et de 32,3 mg de cyclopropanamine. Après une heure de chauffage à une température de 50°C, et chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'heptane/acétate d'éthyle (gradient de 100/0 à 0/100 en volumes), on obtient 76,1 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-cyclopropylurée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 0,44 (m, 2H); 066 (m, 2H);1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,60 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,92 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d large, J =

8,5 Hz, 2H); 7,36 (s large, 1H); 7,52 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,24 (m large, 1H); 9,09 (s large, 1H)
Spectre de masse (ES) : m/z=450 $[M+H]^+$ (pic de base)

Exemple 14 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-cyclobutylurée
Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 200 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 4 mL de dioxanne et de 40,2 mg de cyclobutanamine. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'heptane/acétate d'éthyle (gradient de 100/0 à 0/100 en volumes), on obtient 112,6 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-cyclobutylurée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,65 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,24 (m, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,92 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,35 (s large, 1H); 7,52 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 8,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,37 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 9,07 (s large, 1H)
Spectre de masse (ES) : m/z=464 $[M+H]^+$ (pic de base); m/z=462 $[M-H]^-$ (pic de base)

Exemple 15 : 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-1-cyclopentyl-1-méthylurée



Sate b) : 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-1-cyclopentyl-1-méthylurée

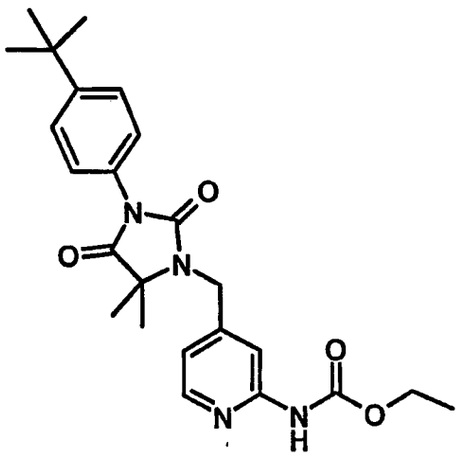
A une solution de 0,16 g (4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)carbamate d'éthyle obtenu au stade a) ci-dessous dans 2 mL de tétrahydrofuranne sont ajoutés successivement 0,368 mL de N-méthylcyclopentylamine et 0,512 mL de triéthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé au microonde à 130°C pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatogarphie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (60/40 en volumes) pour donner 0,048 g de 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-1-cyclopentyl-1-méthylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); de 1,42 à 1,79 (m, 8H); 2,82 (s, 3H); 4,58 (s, 2H); 4,60 (m, 1H); 6,98 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (s large, 1H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,72 (s, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=492 $[M+H]^+$

110

Stade a) : (4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)carbamate d'éthyle



A une solution de 3,5 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 90 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 406 mg de diacétate de palladium, 1,1 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine)[xantphos], 12,9 g de carbonate de césium et 1,86 g de carbamate d'éthyle. Le mélange réactionnel est chauffé à 105°C pendant 7 heures, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohéxane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) pour donner 1,8 g (4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)carbamate d'éthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 300 MHz : 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 4,14 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,60 (s large, 2H); 7,07 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (s large, 1H); 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,05 (s large, 1H).

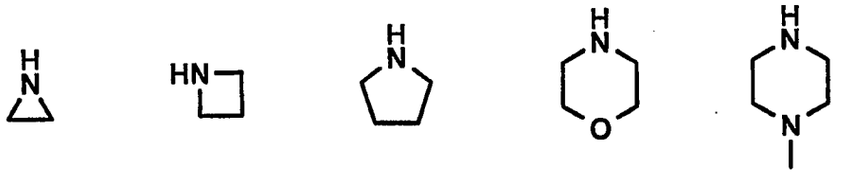
Spectre de masse (ES) : m/z=439 $[M+H]^+$; m/z=437 $[M+H]^+$

Exemple 16 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-cyclohexylurée

Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 200 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 4 mL de d'éthanol et de 56 mg de cyclohexanamine. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'heptane/acétate d'éthyle (gradient de 100/0 à 0/100 en volumes), on obtient 92 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-cyclohexylurée sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : De 1,14 à 1,44 (m, 5H); 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,53 (m, 1H); 1,66 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 3,56 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,33 (s large, 1H); 7,34 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,20 (m étalé, 1H); 9,06 (s, 1H)

Spectre de masse (ES) : m/z=492 $[M+H]^+$ (pic de base)
m/z=490 $[M-H]^-$ (pic de base)



ex 17 ex 18 ex 19 ex 20 ex 21

Exemple 17 : N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)aziridine-1-carboxamide

Exemple 18 : N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)azétidine-1-carboxamide

Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 200 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 4 mL de dioxanne et de 32,3 mg d'azétidine. Après quarante cinq minutes de chauffage à une température de 80°C et purification par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique), on obtient 29 mg de N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)azétidine-1-carboxamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,32 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,15 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 4,57 (s, 2H); 6,97 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,94 (s large, 1H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H)

Spectre de masse (ES) : m/z=450 $[M+H]^+$ (pic de base)

Exemple 19 : N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxamide

Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 200 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 4 mL de dioxanne et de 40,2 mg de pyrrolidine. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'heptane/acétate d'éthyle (gradient de 100/0 à 0/100 en volumes), on obtient 64,3 mg de N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxamide sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,84 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 4,58 (s, 2H); 6,98 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,93 (s large, 1H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,59 (s, 1H)

Spectre de masse (ES) : m/z=464 $[M+H]^+$ (pic de base)

Exemple 20 : N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)morpholine-4-carboxamide

Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 150 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 3 mL de dioxanne et de 36,9 mg de morpholine. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'heptane/acétate d'éthyle (gradient de 100/0 à 0/100 en volumes), on obtient 74 mg de N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)morpholine-4-carboxamide sous forme d'une cire jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,32 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); 3,45 (m, 4H); 3,59 (m, 4H); 4,58 (s, 2H); 7,00 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,84 (s large, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,17 (s, 1H)

Spectre de masse (ES) : m/z=480 $[M+H]^+$ (pic de base)

Exemple 21 : N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-4-méthylpipérazine-1-carboxamide

Une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de

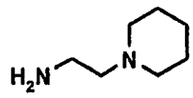
l'exemple 9 dans 2 mL de dioxanne et de 31 µL de N-méthylpipérazine est chauffée au microonde à 130°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 94 mg de N-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-4-méthylpipérazine-1-carboxamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,30 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,19 (s, 3H); 2,29 (m, 4H); 3,46 (m, 4H); 4,58 (s, 2H); 6,99 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,81 (s large, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,13 (s large, 1H).

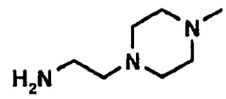
Spectre de Masse (ES) : m/z=493 $[M+H]^+$

m/z=267,6 $[M + CH_3CN + H]^{2+}$ / 2 pic de base

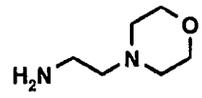
m/z=247 $[M + 2H]^{2+}$ / 2



ex 22



ex 23



ex 24

Exemple 22 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(2-pipéridin-1-yléthyl)urée

Une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 2 mL de dioxanne et de 36 µL de 1-(2-aminoéthyl)pipéridine est chauffée au microonde à 130°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 75 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(2-pipéridin-1-yléthyl)urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (m, 8H); 1,52 (m, 4H); 2,44 (m, 6H); 3,27 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,29 (s large, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,43 (m large, 1H); 9,23 (s large, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=521 $[M+H]^+$; m/z=281 $[M + CH_3CN + H)^{2+} / 2$; m/z=261 $[M + 2H)^{2+} / 2$ pic de base

Exemple 23 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée

Une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 2 mL de dioxanne et de 48 µL de 1-(2-aminoéthyl)-4-méthylpipérazine est chauffée au microonde à 130°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un gradient (100/0 à 75/25 en volumes) de dichlorométhane et de méthanol/ammoniaque (6/1 en volumes) pour donner 75 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); de 2,25 à 2,45 (m, 10H); de 3,35 à 3,45 (m masqué, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,92 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,28 (s large, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,47 (t large, J = 6,0 Hz, 1H); 9,22 (s large, 1H) .

Spectre de Masse (ES) : m/z=536 $[M+H]^+$; m/z=480 $[M - tBu + 2H]^+$ pic de base

Exemple 24 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée

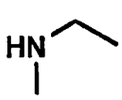
Une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 2 mL de dioxanne et de 37 µL de 1-(2-aminoéthyl)morpholine est chauffée au microonde à 130°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un gradient (100/0 à 75/25 en volumes) de dichlorométhane et de méthanol/ammoniaque (6/1 en volumes) pour donner 77 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,40 (m, 6H); de 3,35 à 3,45 (m masqué, 2H); 3,60 (m, 4H); 4,56 (s, 2H); 6,93 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,29 (s large, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,48 (m large, 1H); 9,22 (s large, 1H) .

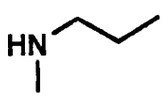
Spectre de Masse (ES) : m/z=523 $[M+H]^+$

m/z=282,6 $[M + CH_3CN + H]^{2+} / 2$ pic de base

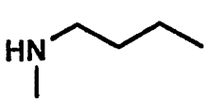
m/z=262 $[M + 2H]^{2+} / 2$



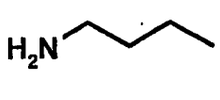
ex 25



ex 26



ex 27



ex 28

Exemple 25 : 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-1-éthyl-1-méthylurée

Une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 2 mL de dioxanne et de 24 µL de N-éthyl-N-méthylamine est chauffée au microonde à 130°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (gradient 40/60 à 0/100 en volumes) puis par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 12 mg 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-1-éthyl-1-méthylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,93 (s, 3H); de 3,35 à 3,45 (m masqué, 2H); 4,59 (s, 2H); 6,99 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (s large, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,71 (s large, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=452 $[M+H]^+$ pic de base

Exemple 26 : 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-1-méthyl-1-propylurée

Une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 2 mL de dioxanne et de 29 µL de N-méthyl-N-propylamine est chauffée au microonde à 130°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) pour donner 61 mg de 3-(4-{[3-(4-tert-

butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-1-méthyl-1-propylurée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz :

0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,31 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); 1,52 (m, 2H); 2,94 (s, 3H); de 3,25 à 3,35 (m masqué, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,98 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (s large, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,72 (s large, 1H).
ES m/z=466 $[M+H]^+$ pic de base

Exemple 27 : 1-butyl-3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-1-méthylurée

Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 150 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 3 mL de dioxanne et de 36,9 mg de N-méthylbutan-1-amine. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'heptane/acétate d'éthyle (gradient de 100/0 à 0/100 en volumes), on obtient 77,8 mg de 1-butyl-3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-1-méthylurée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,26 (m, 2H); 1,31 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); 1,48 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,32 (t partiellement masqué, J = 7,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,98 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (s large, 1H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,70 (s, 1H)

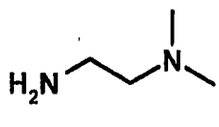
Spectre de masse (ES) : m/z=480 $[M+H]^+$ (pic de base)

Exemple 28 : 1-butyl-3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)urée

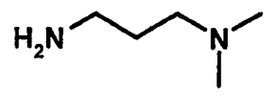
Peut être préparée comme au stade c) de l'exemple 9 mais à partir de 200 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenue au stade b) de l'exemple 9, de 4 mL de dioxanne et de 41,3 mg de butan-1-amine. Après chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'heptane/acétate d'éthyle (gradient de 100/0 à 0/100 en volumes), on obtient 150,7 mg de 1-butyl-3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,31 (s, 9H); 1,33 (m, 2H); 1,40 (s, 6H); 1,45 (m, 2H); 3,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s large, 1H); 7,34 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,24 (m large, 1H); 9,12 (s, 1H)

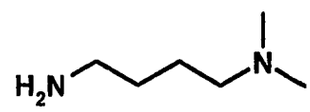
Spectre de masse (ES) : m/z=466 $[M+H]^+$ (pic de base)



ex 29



ex 30



ex 31

Exemple 29 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-[2-(diméthylamino)éthyl]urée

Une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 2 mL de dioxanne et de 35 µL de N,N-

diméthyl-1,3-éthylènediamine est chauffée au microonde à 130°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un gradient (100/0 à 75/25 en volumes) de dichlorométhane et de méthanol/ammoniaque (6/1 en volumes) pour donner 72 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-[2-(diméthylamino)éthyl]urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,19 (s, 6H); 2,38 (m, 2H); 3,35 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,34 (m, 3H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,19 (m large, 1H); 9,19 (s large, 1H) .

Spectre de Masse (ES) : m/z=481 $[M+H]^+$ pic de base

Exemple 30 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-[3-(diméthylamino)propyl]urée

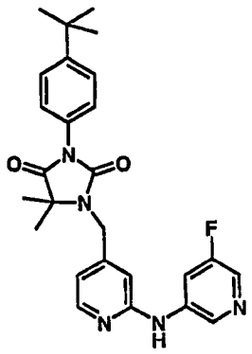
Une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 2 mL de dioxanne et de 35 µL de N,N-diméthyl-1,3-propanediamine est chauffée au microonde à 130°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (75/23/2 en volumes) pour donner 72 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-[3-(diméthylamino)propyl]urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,60 (m, 2H); 2,16 (s, 6H); 2,29 (m, 2H); 3,19 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 4,57 (s, 2H); 6,91 (d large, J = 5,5 Hz,

1H); 7,29 (s large, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,33 (m large, 1H); 9,17 (s large, 1H) .
Spectre de Masse (ES) : m/z=495 $[M+H]^+$ pic de base

Exemple 31 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-[4-(diméthylamino)butyl]urée
Une solution de 100 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 2 mL de dioxanne et de 35 µL de N,N-diméthyl-1,3-propanediamine est chauffée au microonde à 130°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (75/23/2 en volumes) pour donner 77 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-[4-(diméthylamino)butyl]urée
dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,45 (m, 4H); 2,13 (s, 6H); 2,25 (m, 2H); 3,17 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,30 (s large, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,28 (t large, J = 6,0 Hz, 1H); 9,14 (s large, 1H) .
Spectre de Masse (ES) : m/z=509 $[M+H]^+$ pic de base

Exemple 31A : 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(5-fluoropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione

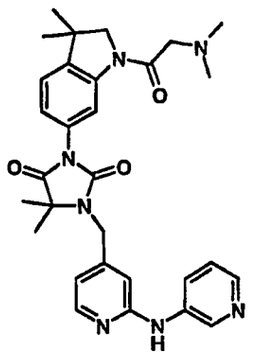


A une solution de 200 mg de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione chlorhydrate obtenu au stade c) de l'exemple 7 dans 5 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon 11,1 mg de diacétate de palladium, 29 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine)(xantphos), 777 mg de carbonate de césium et 96 mg de 5-bromo-3-fluoropyrimidine. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 1h puis filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane, d'acétone (70/30 en volumes) pour donner 210 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(5-fluoropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H) ; 1,42 (s, 6H) ; 4,59 (s, 2H) ; 6,90 (m, 2H) ; 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,40 (td, J = 2,5 et 12,0 Hz, 1H) ; 8,50 (t, J = 2,5 Hz, 1H) ; 9,60 (s, 1H) .

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

Exemple 31B : 3-[1-(N,N-diméthylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione



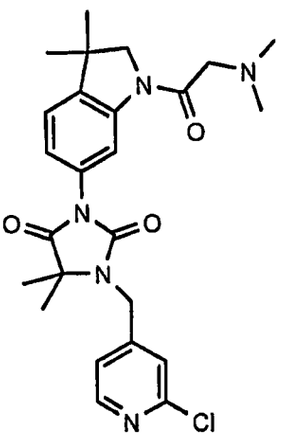
Stade b) : 3-[1-(N,N-diméthylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 242 mg de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-[1-(N,N-diméthylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) ci-dessous dans 2 mL de N-méthylpyrrolidinone sont ajoutés successivement sous argon, 70 mg de 3-aminopyridine, 29 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 11 mg d'acétate de palladium et 652 mg de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé à 140°C pendant 1h au microonde, refroidi à température ambiante, dilué avec 10 mL de dichlorométhane, filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 30 mL d'eau et le précipité formé est filtré et purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (93/7 en volumes) pour donner 75 mg de 3-[1-(N,N-diméthylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 2,28 (s, 6H); 3,23 (s, 2H); 3,99 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,82 (m, 2H); 7,08 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 5,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,06 (s large, 1H); 8,08 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H); 8,13 (d, J

= 5,5 Hz, 1H); 8,21 (d large, J = 8,5 Hz, 1H); 8,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,21 (s, 1H).
Spectre de masse (ES) m/z=542 $[M+H]^+$; m/z=457 $[M+H]^+$ - Tbu (pic de base); m/z=540 $[M-H]^-$

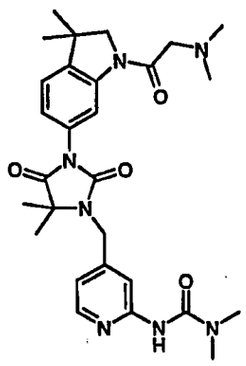
Stade a) : 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-[1-(N,N-diméthylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



Une solution de 0,951 g de 3-[1-(chloroacétyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade j) de l'exemple 3 dans 80 mL d'une solution 2M de diméthylamine dans le tétrahydrofuranne est chauffée à 60°C pendant 4h. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu trituré dans 30 mL d'eau. Un solide se forme qui est filtré, lavé avec 2 fois 5 mL d'éther diisopropylique et séché pour donner 3,5 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-[1-(N,N-diméthylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 6H); 1,40 (s, 6H); 2,28 (s, 6H); 3,23 (s, 2H); 3,99 (s, 2H); 4,63 (s, 2H); 7,09 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,44 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,58 (s large, 1H); 8,08 (s large, 1H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=484 $[M+H]^+$

Exemple 31C : 3-[4-({3-[1-(N,N-diméthylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée

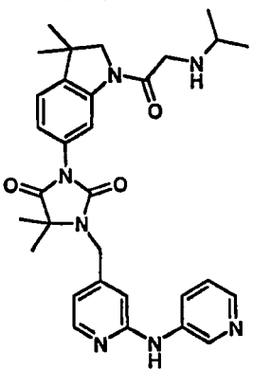


A une solution de 242 mg de 1-(2-Chloro-pyridin-4-ylmethyl)-3-[1-(2-dimethylamino-acetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 31B dans 10 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 33 mg de N,N-diméthylurée, 29 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 22 mg d'acétate de palladium et 652 mg de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 6h, refroidi à température ambiante, filtré, lavé avec 3 fois 10 mL de dichlorométhane et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré dans 20 mL d'eau et le précipité formé est filtré et purifié deux fois par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (93/7 en volumes) pour donner 40 mg de 3-[4-({3-[1-(N,N-diméthylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

126

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,37 (s, 6H); 1,49 (s, 6H); 2,89 (s, 6H); 3,07 (s, 6H); 4,39 (s large, 2H); 4,76 (s, 2H); 7,30 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H); 7,37 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 8,17 (s large, 1H); 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,1 (m étalé, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=536 $[M+H]^+$; m/z=406 $[M+H]^+$ - COCH2N(CH3)2 - N(CH3)2 (pic de base)

Exemple 31D : 3-[1-(N-isopropylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione



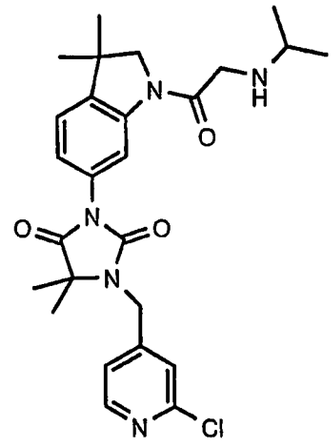
Stade b) : 3-[1-(N-isopropylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione
A une solution de 249 mg de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-[1-(N-isopropylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) ci-dessous dans 3 mL de N-méthylpyrrolidinone sont ajoutés successivement sous argon, 94 mg de 3-aminopyridine, 29 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 22 mg d'acétate de palladium et 652 mg de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé à 140°C pendant 1h au microonde, refroidi à température ambiante, dilué avec 20 mL de dichlorométhane, filtré et le filtrat

concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré dans 40 mL d'eau et le précipité formé est filtré et purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (93/7 en volumes) pour donner 35 mg de 3-[1-(N-isopropylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,33 (s, 6H); 1,43 (s, 6H); 2,00 (m très étalé, 1H); 2,75 (m, 1H); 3,49 (s large, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 6,82 (m, 2H); 7,09 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,08 (m, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 8,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,21 (s, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=55 $[M+H]^+$; m/z=279 $[M+2H]^{++}$

<u>Stade a) :</u> 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-[1-(N-isopropylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



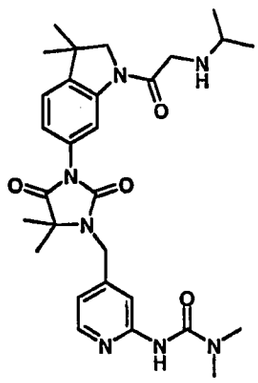
Une solution de 1,426 g de 3-[1-(chloroacétyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade j) de l'exemple 3 dans 25 mL d'isopropylamine est chauffée au reflux pendant 4h. Le mélange réactionnel

est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu repris dans 30 mL d'eau et trituré dans 2 mL d'éther diéthylique. Un solide se forme qui est filtré, lavé avec 2 fois 5 mL d'éther diisopropylique et séché pour donner 1,2 g de 1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-3-[1-(N-isopropylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,32 (s, 6H); 1,40 (s, 6H); 1,95 (m étalé, 1H); 2,75 (m, 1H); 3,48 (s large, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,63 (s, 2H); 7,10 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,45 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,57 (s large, 1H); 8,09 (s large, 1H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=498 $[M+H]^+$

Exemple 31E : 3-[4-({3-[1-(N-isopropylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée



Stade b) : 3-[4-({3-[1-(N-isopropylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée

A une solution de 400 mg de [2-(6-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-

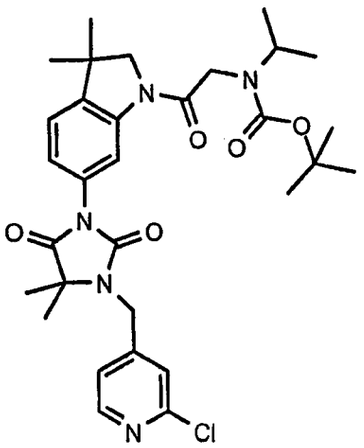
oxoéthyl]isopropylcarbamate de tert-butyle obtenu au stade a) ci-dessous dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 88 mg de N,N-diméthylurée, 39 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (Xantphos), 30 mg d'acétate de palladium et 872 mg de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4h, filtré, et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 30 mL d'acétate d'éthyle, lavé avec 3 fois 15 mL d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes) pour donner 280 mg d'une laque jaune qui est reprise dans 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxanne et agitée pendant 17 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu trituré dans 20 mL d'éther éthylique et le solide formé est filtré et séché pour donner 200 mg de 3-[4-({3-[1-(N-isopropylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée sous forme de chlorhydrate dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,38 (s, 6H); 1,47 (s, 6H); 3,04 (s, 6H); de 3,30 à 3,60 (m masque, 1H); 4,00 (s, 2H); 4,16 (t, J= 6,0 Hz, 2H); 4,72 (s, 2H); 7,27 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H); 7,30 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,05 (s large, 1H); 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,96 (m large, 2H); 10,6 (m étalé, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=550 $[M+H]^+$; m/z=406 $[M+H]^+$ - $COCH_2N(CH_3)_2$ - $N(CH_3)_2$ (pic de base)

<u>Stade a) :</u> [2-(6-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-3,3-diméthyl-2,3-

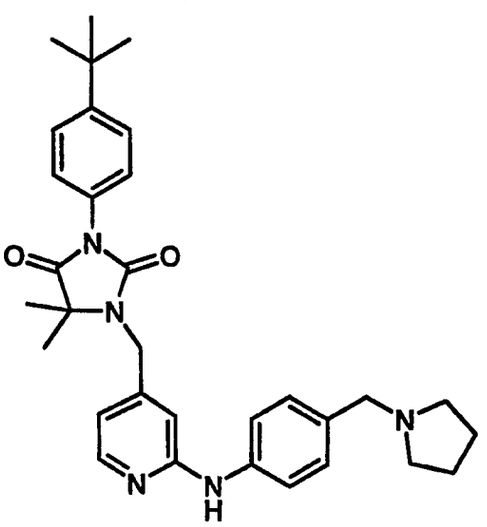
dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]isopropylcarbamate de tert-butyle



A une solution de 498 mg de 3-[1-(chloroacétyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 31D dans 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement 0,28 mL de triéthylamine et 0,24 g de di-tert-butyldicarbonate goutte à goutte en solution dans 4 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures puis lavé avec 3 fois 20 mL d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) puis cristallisé dans 10 mL d'éther diéthylique, filtré et séché pour donner 0,41 g de [2-(6-{3-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]isopropylcarbamate de tert-butyle dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : de 1,02 à 1,47 (m, 27H); de 3,91 à 4,32 (m, 5H); 4,63 (s, 2H); 7,09 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,45 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,57 (s large, 1H); 8,08 (s large, 1H); 8,38 (d, J= 5,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=598 $[M+H]^+$; m/z=498 $[M+H]^+$-COOTBu; m/z=642 $[M-H]^-$ + HCOOH

Exemple 31F : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione

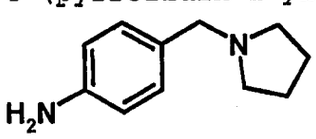


Stade d : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 1,15 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 50 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 520 mg de 4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)aniline obtenu au stade c) ci-dessous, 3,4 g de carbonate de césium, 207 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) [xantphos] et 67 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 6 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 (90/10 en volumes) pour donner 88 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[4-(pyrrolidin-1-

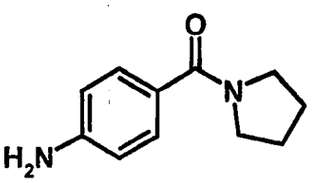
ylméthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,78 (m, 4H); 2,40 (m, 4H); 3,49 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 6,73 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 6,79 (s large, 1H); 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,92 (s, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=526 $[M+H]^+$; m/z=455 $[M+H]^+$ - NH(CH2)4

Stade c : 4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)aniline



A une solution de 1,28 g de 4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)aniline obtenu au stade b) ci-dessous dans 100 mL de tétrahydrofuranne sont ajoutés sous argon 1,28 g d'hydrure de lithium alluminium. Le mélange réactionnel est agité une heure à température ambiante puis refroidi à 0°C et traité successivement avec 1,28 mL d'eau, 1,28 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15% (en poids) et 3,85 mL d'eau. Le solide formé est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle et le filtrat concentré sous pression réduite pour donner 1,1 g de 4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)aniline
Sous forme d'une huile jaune foncé dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,64 (m, 4H); 2,34 (m, 4H); 3,37 (s, 2H); 4,88 (s large, 2H); 6,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H).
Spectre de masse (IE) : m/z=176 : $[M]^+$
m/z=106 : $[M]^+$ - N(CH2)4

Stade b : 4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)aniline

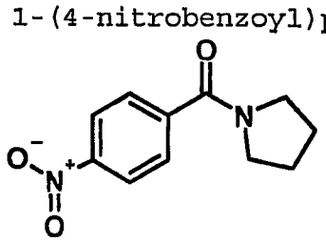


A une solution de 1,28 g de 1-(4-nitrobenzoyl)pyrrolidine obtenu au stade a) ci-dessous dans 50 mL de méthanol sont ajoutés sous argon 4,26 g de formiate d'ammonium et 9 mg de palladium sur charbon à 10%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures puis filtré sur celite et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magésium, filtrée et concentrée sous pression résuite pour donner 1,28 g de 4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)aniline dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,80 (m, 4H); 3,43 (m, 4H); 5,45 (s, 2H); 6,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Spectre de masse (IE) : m/z=190 $[M]^+$
m/z=120 $[M]^+$ - N(CH2)4
m/z=92 $[120]^+$ - CO

Stade a : 1-(4-nitrobenzoyl)pyrrolidine

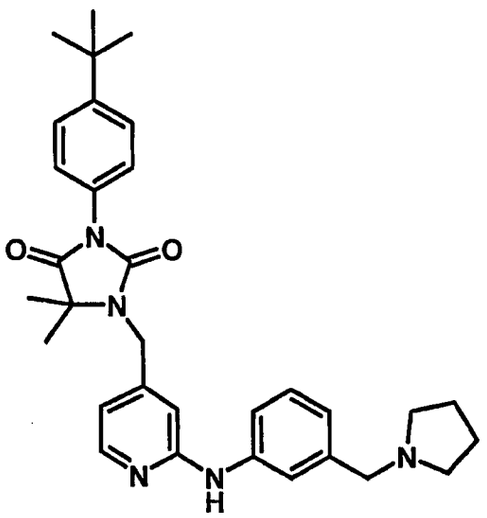


A une solution de 1,98 g d'acide para-nitrobenzoique dans 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement sous argon à 0°C, 0,781 mL de pyrrolidine, 0,13 g d'hydroxy benzotriazole, 2,3 g de 1,3-diméthylaminopropyl-3-éthyl carbodiimide et 3,43 mL de diisopropylamine. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante

pendant 15 heures puis lavé à l'eau. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous presionn réduite. Le 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 1,9 g de (4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : De 1,78 à 1,93 (m, 4H); 3,33 (t, J = 4,5 Hz, 2H); 3,50 (t, J = 4,5 Hz, 2H); 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H).
Spectre de masse (ES) : m/z=221 $[M+H]^+$

Exemple 31G : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[3-(pyrrolidin-1-ylméthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione

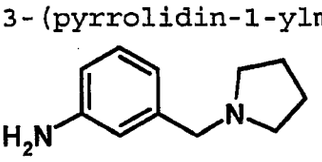


Stade d : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[3-(pyrrolidin-1-ylméthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 1,15 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 50 mL de

dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 520 mg de 3-(pyrrolidin-1-ylméthyl)aniline obtenu au stade c) ci-dessous, 3,4 g de carbonate de césium, 207 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) [xantphos] et 67 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 6 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 (90/10 en volumes) pour donner 59 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[3-(pyrrolidin-1-ylméthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,69 (m, 4H); 2,41 (m, 4H); 3,51 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 6,73 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 6,80 (m, 2H); 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,49 (s large, 1H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,66 (d large, J = 7,5 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,94 (s, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=526 $[M+H]^+$
m/z=570 $[M-H]^-$ + HCOOH

Stade c : 3-(pyrrolidin-1-ylméthyl)aniline



A une solution de 1,12 g de 3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)aniline obtenu au stade b) ci-dessous dans 100 mL de tétrahydrofuranne sont ajoutés sous argon 0,89 g d'hydrure de lithium alluminium. Le mélange réactionnel est agité une heure à température ambiante puis refroidi à 0°C et traité successivement avec 0,89 mL d'eau, 0,89 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15% (en poids) et 2,67 mL d'eau. Le solide formé est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle et le filtrat concentré sous pression

136

réduite pour donner 1,02 g de 3-(pyrrolidin-1-ylméthyl)aniline

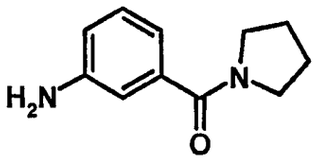
dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,78 (m, 4H); 2,39 (m, 4H); 3,39 (s, 2H); 4,92 (s large, 2H); 6,41 (m, 2H); 6,52 (s large, 1H); 6,91 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (IE) : m/z=176 $[M]^+$

m/z=106 $[M]^+$ - N(CH2)4

Stade b : 3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)aniline



A une solution de 1,91 g de 1-(3-nitrobenzoyl)pyrrolidine obtenu au stade a) ci-dessous dans 50 mL de méthanol sont ajoutés sous argon, 4,38 g de formiate d'ammonium et 9 mg de palladium sur charbon à 10%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis filtré sur celite et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magésium, filtrée et concentrée sous pression résuite pour donner 1,12 g de 3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)aniline dont les caractéristiques sont les suivantes :

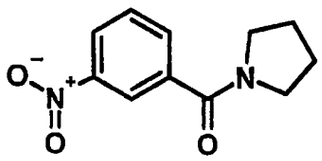
Spectre RMN 1H à 400 MHz : De 1,71 à 1,91 (m, 4H); de 3,25 à 3,48 (m, 4H); 5,15 (s large, 2H); 6,59 (m, 2H); 6,64 (s large, 1H); 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (IE) : m/z=190 $[M]^+$

m/z=120 $[M]^+$ - N(CH2)4

m/z=92 $[120]^+$ - CO

Stade a : 1-(3-nitrobenzoyl)pyrrolidine



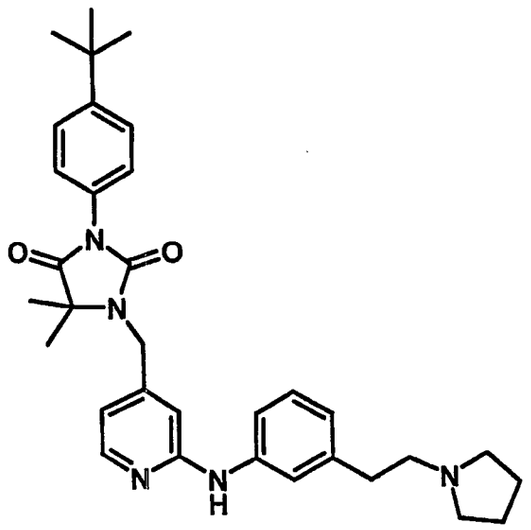
A une solution de 1,98 g d'acide meta-nitrobenzoique dans 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement sous argon à 0°C, 0,81 mL de pyrrolidine, 0,13 g d'hydroxy benzotriazole, 2,3 g de 1,3-diméthylaminopropyl-3-éthyl carbodiimide et 3,43 mL de diisopropylamine. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 15 heures puis lavé à l'eau. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous presionn réduite. Le 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 1,92 g de 1-(3-nitrobenzoyl)pyrrolidine dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : De 1,77 à 1,94 (m, 4H); 3,39 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,50 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 7,73 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,98 (d large, J = 7,5 Hz, 1H); de 8,24 à 8,33 (m, 2H).

Spectre de masse (ES) : m/z=221 $[M+H]^+$

m/z=265 $[M-H]^-$ + HCOOH

Exemple 31H : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione

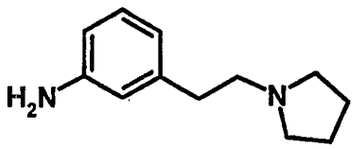


Stade d : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 1,15 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 50 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 567 mg de 3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline obtenu au stade c) ci-dessous, 3,4 g de carbonate de césium, 207 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) [xantphos] et 67 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 3 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 (90/10 en volumes) pour donner 65 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,68 (m, 4H); 2,46 (m, 4H); de 2,55 à 2,71 (m, 4H); 4,52 (s, 2H); 6,74 (m, 2H); 6,80 (s large, 1H); 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,41 (s large,

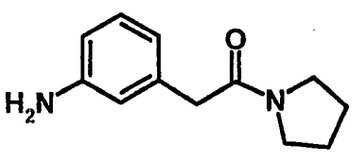
1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,54 (d large, J = 7,5 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,90 (s, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=540 $[M+H]^+$
m/z=442 $[M+H]^+$ - (CH2)2N(CH2)4

Stade c : 3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline



A une solution de 1,46 g de 3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline obtenu au stade b) ci-dessous dans 100 mL de tétrahydrofuranne sont ajoutés sous argon 1,08 g d'hydrure de lithium alluminium. Le mélange réactionnel est agité une heure à température ambiante puis refroidi à 0°C et traité successivement avec 1,08 mL d'eau, 1,08 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15% (en poids) et 3,24 mL d'eau. Le solide formé est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle et le filtrat concentré sous pression réduite pour donner 0,568 g de 3-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 : 1,65 (m, 4H); 2,42 (m, 4H); 2,54 (m, 4H); 4,89 (s large, 2H); de 6,30 à 6,42 (m, 3H); 6,89 (t, J = 7,5 Hz, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=191 $[M+H]^+$

Stade b : 3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline



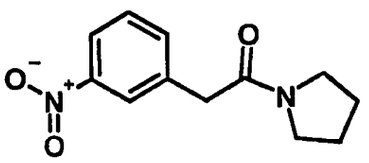
A une solution de 2,12 g de 1-[(3-nitrophényl)acétyl]pyrrolidine obtenu au stade a) ci-dessous dans 50 mL de méthanol sont ajoutés sous argon, 4,56 g de formiate d'ammonium et 96 mg de palladium sur

charbon à 10%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis filtré sur celite et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magésium, filtrée et concentrée sous pression résuite pour donner 1,46 g de 3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : De 1,69 à 1,90 (m, 4H); 3,39 (m partiellement masqué, 2H); de 3,35 à 3,45 (m, 4H); 4,95 (s large, 2H); 6,36 (d large, J = 7,5 Hz, 1H); 6,40 (d large, J = 7,5 Hz, 1H); 6,44 (s large, 1H); 6,91 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=205 $[M+H]^+$

Stade a : 1-[(3-nitrophényl)acétyl]pyrrolidine



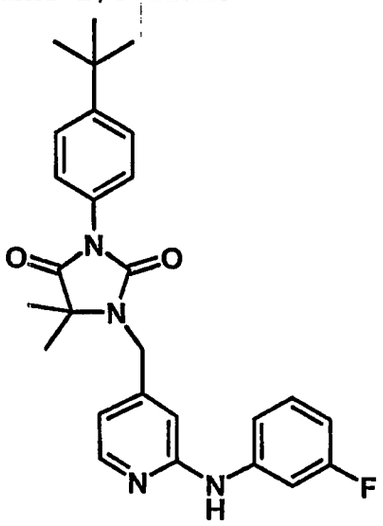
A une solution de 1,98 g d'acide meta-nitrobenzoique dans 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement sous argon à 0°C, 0,81 mL de pyrrolidine, 0,13 g d'hydroxy benzotriazole, 2,3 g de 1,3-diméthylaminopropyl-3-éthyl carbodiimide et 3,43 mL de diisopropylamine. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 15 heures puis lavé à l'eau. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous presionn réduite. Le 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 1,92 g de 1-[(3-

nitrophényl)acétyl]pyrrolidine dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,79 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 3,41 (t partiellement masqué, J = 5,0 Hz, 2H); 3,52 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,82 (s, 2H); 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,70 (d large, J = 7,5 Hz, 1H); 8,10 (d large, J = 7,5 Hz, 1H); 8,12 (s large, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=235 $[M+H]^+$

Exemple 31I : 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(3-fluorophényl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



A une solution de 0,5 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 250 µL de 3-fluoroaniline, 1,6 g de carbonate de césium, 90 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) [xantphos] et 29 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 95°C pendant 2 heures, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un

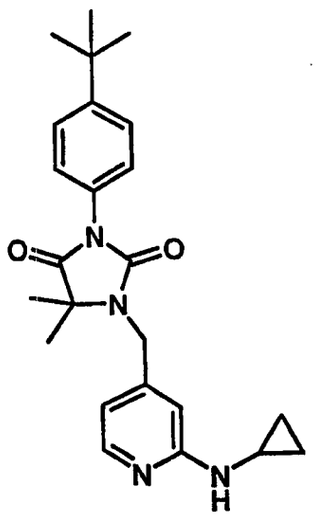
mélange de cyclohéxane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) pour donner 451 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(3-fluorophényl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,54 (s, 2H); 6,66 (tt, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H); 6,82 (m, 2H); de 7,20 à 7,32 (m, 2H); 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,83 (td, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,28 (s, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=461 $[M+H]^+$

m/z=459 $[M-H]^-$

Exemple 31J : 3-(4-tert-butylphényl)-1-{[2-(cyclopropylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione

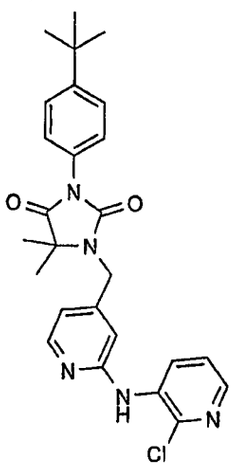


Une suspension de 0,6 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 1,1 mL de cyclopropylamine est chauffé au microonde à 150°C pendant 6 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de d'éther de pétrole et d'acétate

d'éthyle (50/50 en volumes) pour donner 48 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-1-{[2-(cyclopropylamino)pyridin-4-yl]méthyl}-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 : 0,40 (m, 2H); 0,67 (m, 2H); 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,50 (m masqué, 1H); 4,48 (s, 2H); 6,55 (m, 2H); 6,71 (m large, 1H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=407 : $[M+H]^+$

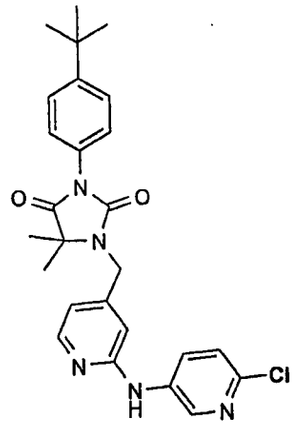
Exemple 31K : 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(2-chloropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



A une solution de 0,8 g de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione chlorhydrate obtenu au stade c) de l'exemple 7 dans 50 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon 0,628 g de 2-chloro-3-iodopyridine, 2,8 g de carbonate de césium, 150 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (xantphos) et 49 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 3h puis filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohéxane et d'acétate

d'éthyle (70/30 en volumes) pour donner 0,51 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(2-chloropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 4,57 (s, 2H); 6,89 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,11 (s large, 1H); 7,39 (m, 3H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,00 (dd, J = 2,0 et 5,0 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,55 (m, 2H).
Spectre de masse (ES) : m/z=478 $[M+H]^+$; m/z=476 $[M-H]^-$

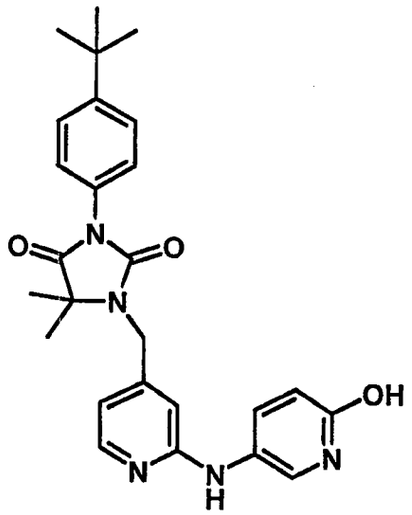
Exemple 31L : 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(6-chloropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



A une solution de 0,5 g de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione chlorhydrate obtenu au stade c) de l'exemple 7 dans 35 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon 0,39 g de 2-chloro-5-iodopyridine, 1,8 g de carbonate de césium, 947 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) (xantphos) et 30 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 3h puis filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en

éluant par un mélange de cyclohéxane et d'acétate d'éthyle (62/38 en volumes) pour donner 0,368 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(6-chloropyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,57 (s, 2H); 6,85 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,27 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,40 (s, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=478 $[M+H]^+$; m/z=476 $[M-H]^-$

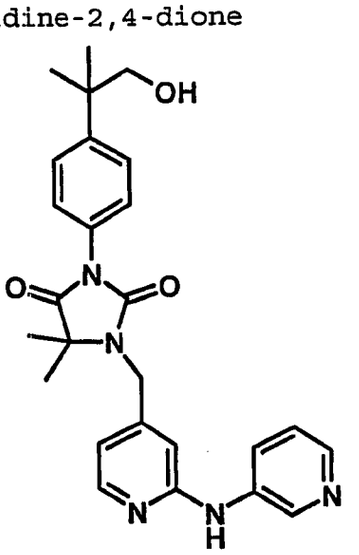
Exemple 31M : 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(6-hydroxypyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione



A une solution de 0,5 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 285 mg de 5-amino-2-hydroxypyridine, 1,6 g de carbonate de césium, 90 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) [xantphos] et 29 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est

chauffé à 100°C pendant 1 heure, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié successivement par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) puis par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 35 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-1-({2-[(6-hydroxypyridin-3-yl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,32 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 4,58 (s, 2H); 6,41 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 6,80 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,48 (d large, J = 9,5 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,78 (s large, 1H); 7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,07 (m étalé, 1H).
Spectre de Masse (ES) : m/z=460 $[M+H]^+$
m/z=458 $[M-H]^-$

Exemple 31N : 3-[4-(2-hydroxy-1,1-diméthyléthyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione



Stade g): 3-[4-(2-hydroxy-1,1-diméthyléthyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

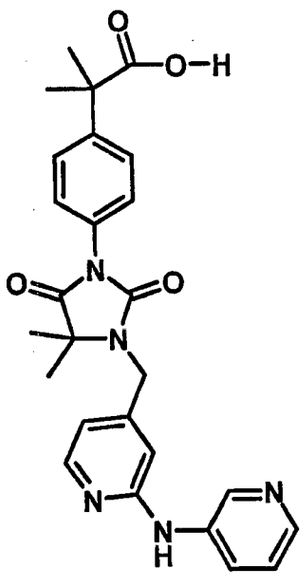
A une solution de 0,29 mL de diborane diméthylsulfure (2M dans le tétrahydrofuranne) dans 5 mL de tétrahydrofuranne, sous argon, à température ambiante, sont ajoutés 0,11 g d'acide 2-(4-{4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-imidazolidin-1-yl}-phényl)-2-methyl-propionique obtenu au stade f) ci-dessous. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant une heure et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 10 mL de méthanol et 2 mL d'acide chlorhydrique 1N. La solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par LC/MS préparative (Gradient acétonitrile/eau/TFA 0,07%). Le produit obtenu est repris par 10 mL d'acétate d'éthyle, 2 mL d'eau et 1 mL de soude 1N. La phase organique est séchée sur sulphate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 0,048 g de 3-[4-(2-hydroxy-1,1-diméthyléthyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,25 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 3,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 4,55 (s, 2H); 4,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 6,82 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 6,84 (s large, 1H); 7,27 (dd, J = 5,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,08 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (ddd, J = 1,5 - 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,21 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=460 $[M+H]^+$ pic de base

Stade f) : Acide 2-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)phényl]-2-méthylpropanoïque

148

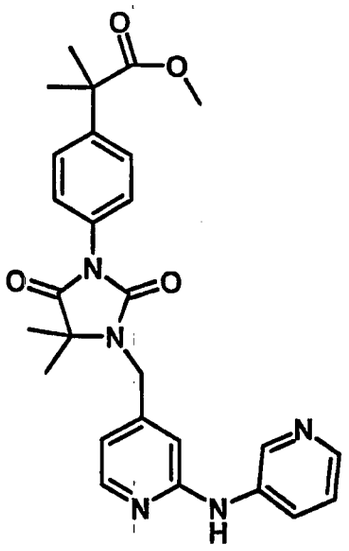


A une solution de 0,34 g de 2-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)phényl]-2-méthylpropanoate de méthyle obtenu au stade e) ci-dessous dans 20 mL de méthanol, à température ambiante, sont ajoutés 7 mL de potasse 1N. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant deux heures et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 10 mL de d'eau, puis acidifié avec HCl 2N jusqu'au pH=5. Le solide blanc formé est filtré, puis séché pour donner 0,225 g de acide 2-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)phényl]-2-méthylpropanoïque dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,41 (s, 6H); 1,50 (s, 6H); 4,55 (s, 2H); 6,83 (m, 2H); 7,27 (dd, J = 5,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,08 (d large, J = 5,0 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (d large, J = 8,5 Hz, 1H); 8,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,20 (s, 1H); 12,4 (m étalé, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=474 $[M+H]^+$ pic de base

Stade e) : 2-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)phényl]-2-méthylpropanoate de méthyle

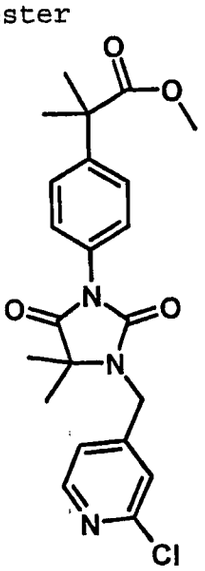


A une solution de 1,23 g de 2-{4-[3-(2-Chloro-pyridin-4-ylmethyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionic acid methyl ester obtenu au stade d) ci-dessous dans 40 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,4 g de 3-aminopyridine, 0,16 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis (diphénylphosphine) (Xantphos), 0,065 g d'acétate de palladium et 3,65 g de carbonate de césium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4h puis filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/02 en volumes) pour donner 0,96 g de 2-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)phényl]-2-méthylpropanoate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes:
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,42 (s, 6H); 1,54 (s, 6H); 3,61 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 6,82 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 6,84 (s large, 1H); 7,26 (dd, J = 5,0 et 8,5 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H);

8,08 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,20 (ddd, J = 1,5 - 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 8,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,19 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=488 $[M+H]^+$ pic de base

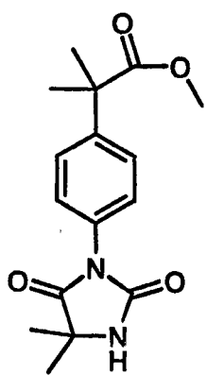
Stade d) : 2-{4-[3-(2-Chloro-pyridin-4-ylmethyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionic acid methyl ester



A une solution de 5 g de 2-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionic acid methyl ester obtenu au stade c) ci-dessous dans 30 mL de diméthylformamide anhydre, sous argon à température ambiante, est ajouté 0,19 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile. L'agitation est maintenue à cette température pendant 20 minutes, puis est ajouté une solution de 0,63 g de 2-chloro-4-(chlorométhyl)pyridine dans 10 mL de diméthylformamide anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 5 heures, puis versé sur de la glace et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purfié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/02 en volume) pour donner 1,23 g de 2-{4-[3-(2-Chloro-pyridin-

4-ylmethyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionic acid methyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes:
Spectre de Masse (ES) : m/z=430 $[M+H]^+$ pic de base

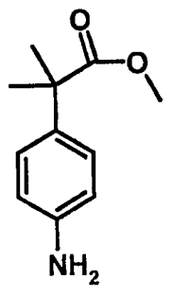
Stade c) : 2-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)phényl]-2-méthylpropanoate de méthyle



A une solution de 3,7 mL de trichlorométhyl chloroformate (diphosgène) dans 120 mL de toluène, sous argon, est ajouté 1 g de noir 3S. A cette suspension refroidie à -20°C sont ajoutés 4,3 g de 2-(4-aminophényl)-2-méthylpropanoate de méthyle obtenu au stade b) ci-dessous en solution dans 130 mL de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé progressivement à température ambiante puis porté au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, 16,6 mL de triéthylamine et 4,25 g de chlorhydrate d'ester méthylique de diméthylglycine sont ajoutés et le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 24 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'éther éthylique et de l'eau, les phases sont séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 1,23 g de 2-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)phényl]-2-méthylpropanoate de méthyle dont les caractéristiques

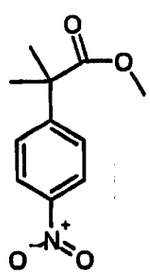
sont les suivantes :
Spectre de Masse (ES) : m/z=305 $[M+H]^+$ pic de base

Stade b) : 2-(4-aminophényl)-2-méthylpropanoate de méthyle



A une solution de 4,68 g de 2-méthyl-2-(4-nitrophényl)propanoate de méthyle dans 200 mL d'éthanol, sous argon, on ajoute 0,5 g de palladium sur charbon (10%). La suspension est chauffée à 55°C puis 28 mL d'hydrazine sont ajoutés goutte à goutte à cette même température et le chauffage est poursuivi pendant 3 heures à 55°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite Pour donner 4 g de 2-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre de Masse (ES) : m/z=194 $[M+H]^+$ pic de base

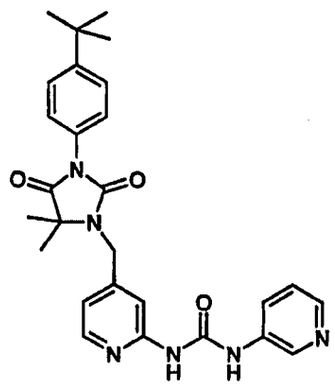
Stade a) : 2-méthyl-2-(4-nitrophényl)propanoate de méthyle



A une solution de 5 g d'acide 2-(4-nitro-phenyl)-2-methyl-propionique dans 40 mL de méthanol, sous argon, sont ajoutés 4 mL d'acide sulfurique. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange d'eau glacée et de dichlorométhane, les phases sont séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 5,18 g de 2-méthyl-2-(4-nitrophényl)propanoate de méthyle sous forme d'un solide jaune pale dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de Masse (ES) : m/z=224 $[M+H]^+$; m/z=194 $[M -NO + H]^+$ pic de base

Exemple 310 : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-pyridin-3-ylurée



A une solution de 200 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 4 mL de dioxanne sont ajoutés 53 mg de 3-aminopyridine. Le mélange réactionnel est chauffé au microonde à 130°C pendant 20 minutes 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

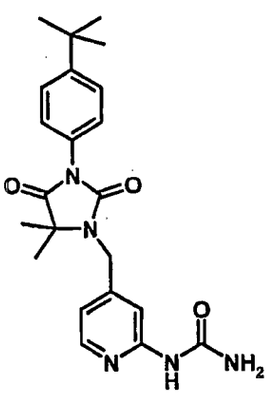
volumes) pour donner 129 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)-3-pyridin-3-ylurée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,61 (s, 2H); 7,03 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H); 7,33 (m partiellement masqué, 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (m, 3H); 8,03 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); de 8,21 à 8,28 (m, 2H); 8,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,70 (s large, 1H).

Spectre de masse (ES) : m/z=487 $[M+H]^+$

m/z=485 $[M-H]^-$

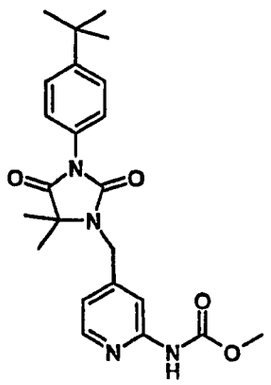
Exemple 31P : 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)urée



A une solution de 250 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-thioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyridin-7-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione obtenu au stade b) de l'exemple 9 dans 5 mL de dioxanne sont ajoutés 6,5 mL d'une solution 7N d'ammoniac dans le méthanol. Le mélange réactionnel est chauffé au microonde à 130°C pendant 3 heures et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par HPLC (gradient eau-acétonitrile contenant 0,1% d'acide formique) pour donner 54 mg de 1-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-

yl]méthyl}pyridin-2-yl)urée dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 300 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,61 (s large, 2H); 7,02 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,10 (m très étalé, 2H); 7,34 (m, 3H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,46 (m étalé, 1H).
Spectre de Masse (ES) : m/z=410 $[M+H]^+$, m/z=408 $[M-H]^-$

Exemple 310 : (4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)carbamate de méthyle

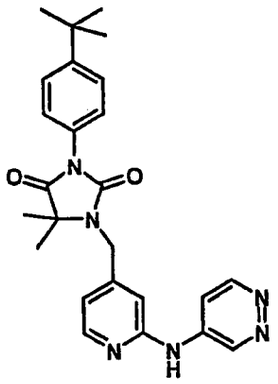


A une solution de 0,5 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 146 mg de methyl carbamate, 1,6 g de carbonate de césium, 75 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) [xantphos] et 29 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 110°C pendant 1 heure, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) pour donner 450 mg de (4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyridin-2-yl)carbamate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

156

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 3,68 (s, 3H); 4,61 (s large, 2H); 7,07 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (s large, 1H); 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,15 (s large, 1H).
Spectre de Masse (ES) : m/z=425 $[M+H]^+$; m/z=423 $[M-H]^-$

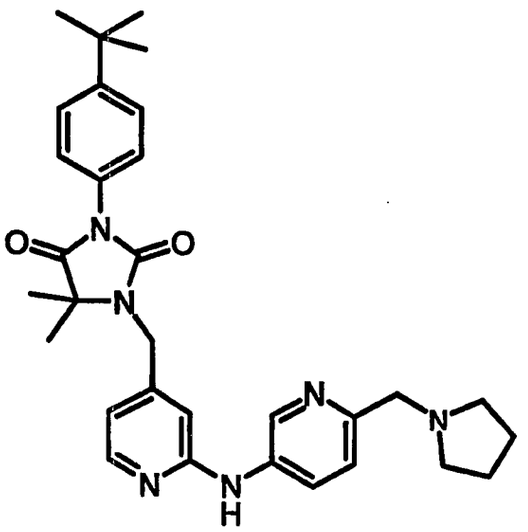
Exemple 31R : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridazin-4-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione



A une solution de 0,872 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 25 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 430 mg de 4-aminopyridazine, 2,8 g de carbonate de césium, 156 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) [xantphos] et 50 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 6 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 55 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridazin-4-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,32 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 4,60 (s, 2H); 6,98 (s large, 1H); 7,01 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,13 (dd, J = 3,0 et 6,5 Hz, 1H); 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,83 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 9,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,81 (s, 1H).
Spectre de Masse (ES): m/z=443 $[M-H]^-$; m/z=445 $[M+H]^+$

Exemple 40S: 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[6-(pyrrolidin-1-ylméthyl)pyridin-3-yl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione



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

A une solution de 0,5 g de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade c) de l'exemple 7 dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,32 g de 5-bromo-2-(pyrrolidin-1-ylméthyl)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.

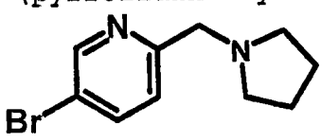
158

Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 7 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 (87/13 en volumes) pour donner 62 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[6-(pyrrolidin-1-ylméthyl)pyridin-3-yl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,69 (m, 4H); 2,46 (m, 4H); 3,60 (s, 2H); 4,54 (s large, 2H); 6,80 (d large, J = 5,5 Hz, 1H); 6,82 (s large, 1H); 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,16 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,14 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=527 $[M+H]^+$
m/z=264 $[M+2H]^{++}$

Stade a): 5-bromo-2-(pyrrolidin-1-ylméthyl)pyridine



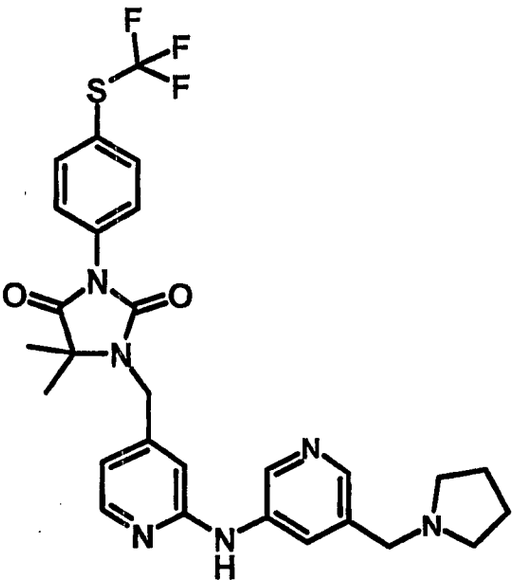
A une solution de 2 g de 5-bromo-2-formylpyridine dans 20 mL de dichloro-1,2-éthane sont ajoutés successivement sous argon, 4,55 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,94 mL de pyrrolidine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis dilué avec du dichlorométhane et 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 1H 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).

Spectre de Masse LCMS: m/z=241 : $[M+H]^+$

Exemple 40T : 3-(4-Tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[2-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]imidazolidine-2,4-dione



Stade b) : 3-(4-Tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[2-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 500 mg de 1-[(2-aminopyridin-4-yl)méthyl]-3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade c) de l'exemple 7 dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 46 mg de diacétate de palladium, 95 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine)(Xantphos), 1,8 g de carbonate de césium et de 0,39 g de 3-Bromo-5-pyrrolidin-1-

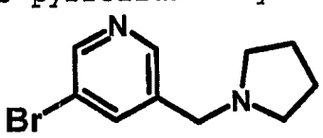
160

ylméthyl-pyridine obtenu au stade a) ci-dessous. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 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 90 mg de 3-(4-Tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[2-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 1,70 (m, 4H); 2,43 (m, 4H); 3,54 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 6,81 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,18 (s, 1H).

Spectre de Masse (ES) : m/z=527 $[M+H]^+$; m/z=525 $[M-H]^-$

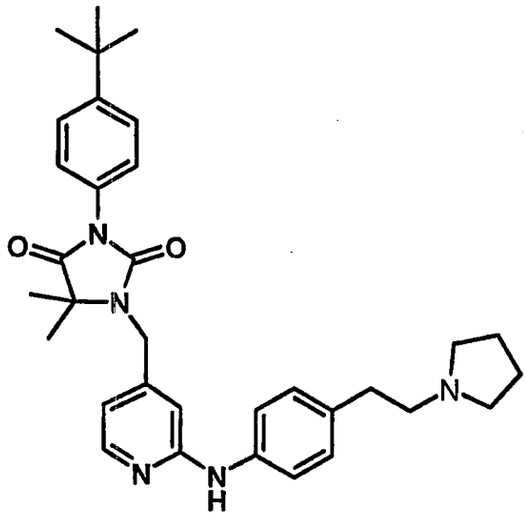
<u>Stade a)</u> : 3-Bromo-5-pyrrolidin-1-ylméthyl-pyridine



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 $[M+H]^+$, m/z=161 $[M+H]^+$ - Br (pic de base)

Exemple 31U : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione



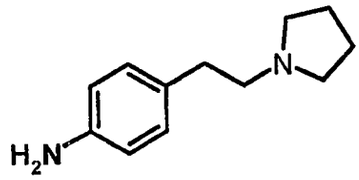
Stade d : 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 1,16 g de 3-(4-tert-butylphényl)-1-[(2-chloropyridin-4-yl)méthyl]-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione obtenu au stade a) de l'exemple 7 dans 50 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 570 mg de 43-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline obtenu au stade c) ci-dessous, 3,34 g de carbonate de césium, 210 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-3,6-diyl)bis(diphénylphosphine) [xantphos] et 67 mg de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C 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 (95/5 en volumes) pour donner 99 mg de 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-[(2-{[4-(2-pyrrolidin-1-

162

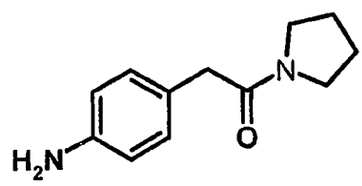
yléthyl)phényl]amino}pyridin-4-yl)méthyl]imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN 1H à 400 MHz : 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,68 (m, 4H); 2,46 (m, 4H); de 2,55 à 2,71 (m, 4H); 4,52 (s, 2H); 6,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (m, 4H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,90 (s, 1H).
Spectre de masse (ES) : m/z=540 $[M+H]^+$

Stade c : 4-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline



A une solution de 1,22 g de 4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline obtenu au stade b) ci-dessous dans 100 mL de tétrahydrofuranne sont ajoutés sous argon 1,1 g d'hydrure de lithium alluminium. Le mélange réactionnel est agité une heure à température ambiante puis refroidi à 0°C et traité successivement avec 1,1 mL d'eau, 1,1 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15% (en poids) et 3,4 mL d'eau. Le solide formé est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle et le filtrat concentré sous pression réduite pour donner 1,15 g de 4-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre de masse (ES) : m/z=191 $[M+H]^+$

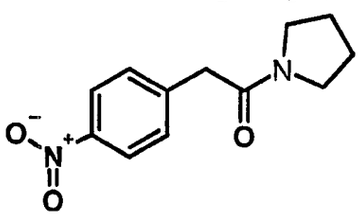
Stade b : 3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline



A une solution de 0,8 g de 1-[(4-nitrophényl)acétyl]pyrrolidine obtenu au stade a) ci-dessous dans 20 mL de méthanol sont ajoutés sous argon, 1,72 g de formiate d'ammonium et 36 mg de palladium sur charbon à 10%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis filtré sur celite et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magésium, filtrée et concentrée sous pression résuite pour donner 0,49 g de 4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)aniline dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : m/z=205 $[M+H]^+$

Stade a : 1-[(4-nitrophényl)acétyl]pyrrolidine



A une solution de 3 g d'acide para-nitrobenzoique dans 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement sous argon à 0°C, 1,15 mL de pyrrolidine, 0,189 g d'hydroxy benzotriazole, 2,3 g de 1,3-diméthylaminopropyl-3-éthyl carbodiimide et 4,98 mL de diisopropylamine. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 15 heures puis lavé à l'eau. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous presionn réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (55/45 en volumes) pour donner 2,98 g de 1-[(4-

nitrophényl)acétyl]pyrrolidine dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre de masse (ES) : m/z=235 $[M+H]^+$

Tests biologiques in vitro

A) Protocole expérimental pour le test kinase IGF-1R :
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 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 étapes 1/3 dans un tampon 50mM Hepes, pH 7.5, 5mM $MnCl_2$, 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 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%, l' anticorps anti-GST marqué avec XL665 et l' anticorps anti-phosphotyrosine conjugé au cryptate d'europium 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'europium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel au degré d'autophosphorylation de IGF-1R. Le signal de longue 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 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}).

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 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_2 dans du milieu contenant 10% de serum. Après une nuit en 10% sérum, les cellules sont déprivées en sérum pendant 24 heures. Les 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, coktail d'inhibiteurs de protéases). Les lysats cellulaires sont 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 (measuré par DO avec un substrat luminescent) reflète le status de 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 contrôl positif : cellules stimulées par IGF1 sans composé.

(iii) La valeur du signal de la réponse minimum est calculée à partir du contrôl négatif: cellules nonstimulées par IGF1 sans composé.

(iv) En utilisant ces valeurs comme maximum (100%) et 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_{50} (la concentration à laquelle le composé induit une diminution de 50% du signal) du composé est calculée par analyse en regression non-inéaire.

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

Culture cellulaire : les cellules MEF-IGF1R (clone stable de cellules transfectées par le récepteur hIGF-1R) sont mises en culture à 37°C sous 5% de CO2 dans un milieu EMEM contenant 10% de SVF.

Procédure du test: Les cellules sont ensemencées à 5,000 cellules par puits dans des plaques Cytostar 96 puits (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 rhIGF1 (100ng/ mL) et 0.1µCi de Thymidine [^{14}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_2, l'incorporation de Thymidine [^{14}C] est mesurée par comptage de la radioactivité sur un compteur Microbeta trilux (Perkin-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 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 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 normalisées de façon à donner un pourcentage de la réponse maximum.

(v) Une courbe de dose réponse est tracée et l'IC_{50} (la 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 1 Stade f)	++	++		+
Exemple 2	+	+		+
Exemple 3	+	++		++
Exemple 4	++	++		+++
Exemple 5a	++	++		+++
Exemple 6a	+	++		+++
Exemple 7	++	++		+
Exemple 8	++	+++	+++	+++
Exemple 9	++	++		+
Exemple 10	++	++		+
Exemple 11	++	++		+
Exemple 12	++	+++		+
Exemple 13	++	++	++	++

168

Exemple 14	++	++	++	++
Exemple 16	+	++		+
Exemple 18	++	++	+++	++
Exemple 19	++	++	+++	++
Exemple 20	++	+++		+
Exemple 27	++	++		+
Exemple 28	++	++	++	+
Exemple 31A	++	++		+
Exemple 31B	+	++	++	+++
Exemple 31C	+	+	++	++
Exemple 31D	+	++	++	++
Exemple 31E	+	+	++	++
Exemple 31F	++	+++	++	+++
Exemple 31G	++	+++	++	+++
Exemple 31H	++	+++	+++	+++
Exemple 31I	+	++	++	+++
Exemple 31J	++	+++	++	++
Exemple 31K	++	++	+++	++
Exemple 31L	+	++	++	++
Exemple 31M	++	++	++	++
Exemple 31N	+	++	++	+
Exemple 31O	+	+	++	++
Exemple 31P	++	+++	++	+++
Exemple 31Q	++	+++	+++	++
Exemple 31U	++	+++	+++	+++

* Pour les tests A, B et C les IC_{50} (nM) sont répartis comme suit :

+ > 100nM

10nM < ++ < 100 nM

+++ < 10 nM

Les produits de formule (Ia) telle que définie ci-dessus dans lesquels le radical NR4R5 a les valeurs indiquées ci-dessus numérotées en ex 9 à ex 31 correspondent respectivement aux exemples 9 à 31 qui appartiennent à la présente invention : les produits des exemples 9 à 31

sont préparés comme indiqué dans les schémas généraux de synthèse décrits ci-dessus.

Une méthode générale de préparation des urées (comme notamment pour la préparation des produits des exemples 9 à 31) est la suivante : on mélange 0.3 mmole de {4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-carbamate d'éthyle et 3 mmole de l'amine appropriée et on chauffe dans 3 mL de N-méthyl pyrrolidinone pendant 2 heures au microonde à 130°C et on obtient ainsi l'urée correspondante attendue.

Le {4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-carbamate d'ethyle peut être préparé à partir du 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-(2-chloro-pyridin-4-ylmethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione et de carbamate d'éthyle par couplage au palladium comme décrit dans le Schéma Général ?? ci-dessus.

Le 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-(2-chloro-pyridin-4-ylmethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione peut être préparé comme indiqué dans les Schémas Généraux ci-dessus.

EXEMPLE 32 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

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, stéarate de magnésium).

EXEMPLE 33 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

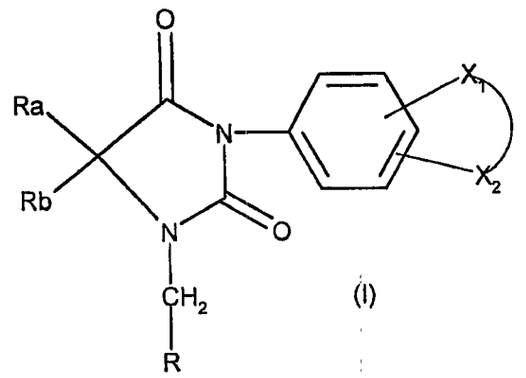
On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 8..... 0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

170

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I):



(I)

dans laquelle:

Ra et Rb représentent CH3 ou forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cycloalkyle,

X1 et X2 sont tels que :

soit l'un représente hydrogène et l'autre représente alkyle,

soit l'un représente -OCF3 ou -SCF3 et l'autre représente le radical NH-CO-R6,

soit X1 et X2 forment avec le radical phényle auquel ils sont liés un radical di-hydroindole éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle et sur son atome d'azote par un radical CO-alkyl-R3,

R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2,

NR1R2 étant tel que :

l'un de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R1 et R2 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; 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 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 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 NR4R5, étant éventuellement substitués par un à trois radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, phényle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, CO-NHAlk et CO-N(Alk)2;

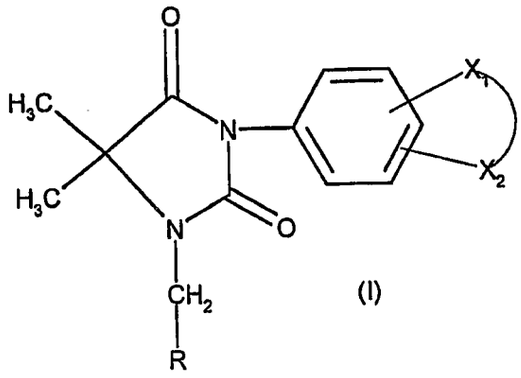
R6 représente alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les valeurs de R3,

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

172

revendication 1:



(I)

dans laquelle:
Ra et Rb représentent CH3,
X1 et X2 ont la signification indiquée à la revendication 1,
R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2,
NR1R2 étant tel que :
l'un de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R1 et R2 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 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-R3 avec R3 choisi parmi NR4R5 et les radicaux alcoxy, pipéridyle, phényle et phénoxy éventuellement substitués;
R4 et R5, identiques ou différents de R1 et R2, sont tels 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

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, hétérocycloalkyle, phényle, pyrimidinyle et pyridyle, 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 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, NH2, NHAlk, 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 minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 ou 2 dans laquelle:
X1 et X2 sont tels que :
soit l'un représente hydrogène et l'autre représente un radical alkyle,
soit l'un représente -OCF3 ou -SCF3 et l'autre représente le radical NH-CO-R6,
soit X1 et X2 forment avec le radical phényle auquel ils sont liés un radical di-hydroindole éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle et sur son atome d'azote par le radical CO-CH2-NH-cycloalkyle,
R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2,
NR1R2 étant tel que R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R2 est choisi parmi l'atome

d'hydrogène et les radicaux alkyle éventuellement 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 radical phényle éventuellement substitué; le radical pyrimidinyle; le radical pyridyle éventuellement substitué par un atome d'halogène; et le radical CO-R3 avec R3 choisi parmi NR4R5 et les radicaux alcoxy, pipéridyle et phényle éventuellement substitué;

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

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,

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)2;

avec R6 représente alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les valeurs de R3

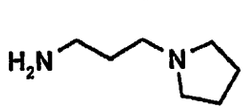
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

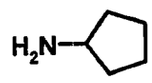
4) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle:
X1 et X2 sont tels que :
soit l'un représente hydrogène et l'autre représente un radical ter-butyle,
soit l'un représente -OCF3 ou -SCF3 et l'autre représente le radical -NH-CO-CH(NH2)-phényle,
soit X1 et X2 forment avec le radical phényle auquel ils sont liés un radical di-hydroindole substitué par deux radicaux méthyle et sur son atome d'azote par le radical CO-CH2-NH-cyclopentyle,
R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2,
NR1R2 étant tel que R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant un ou deux atomes de carbone, et R2 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 radical pyridyle éventuellement substitué par un atome d'halogène; et le radical CO-R3 avec R3 choisi parmi pipéridyle, phényle éventuellement substitué, NH-cycloalkyle, NH2, NH(alk) et N(alk)2; tous les radicaux phényle étant éventuellement 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)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

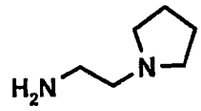
les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

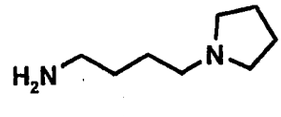
5) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle:
X1 et X2 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes
R représente un radical pyridyle ou pyrimidinyle substitués par un radical NR1R2 dans lequel R1 représente un atome d'hydrogène et R2 représente un radical pyrimidinyle ou pyridyle;ou un radical CO-N(CH3)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 minérales et organiques desdits produits de formule (I).

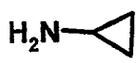
6) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle
X1, X2, Ra, Rb et R ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes, et les radicaux NR1R2 ou NR4R5 ou bien NR1R2 et NR4R5 sont choisis parmi les radicaux suivants nommés ex 9 à ex 31:

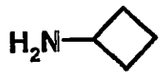

ex 9

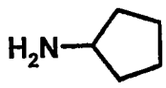

ex 10

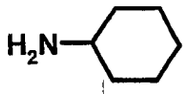

ex 11


ex 12


ex 13

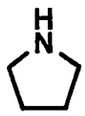

ex 14

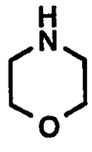

ex 15

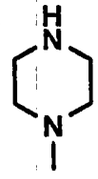

ex 16

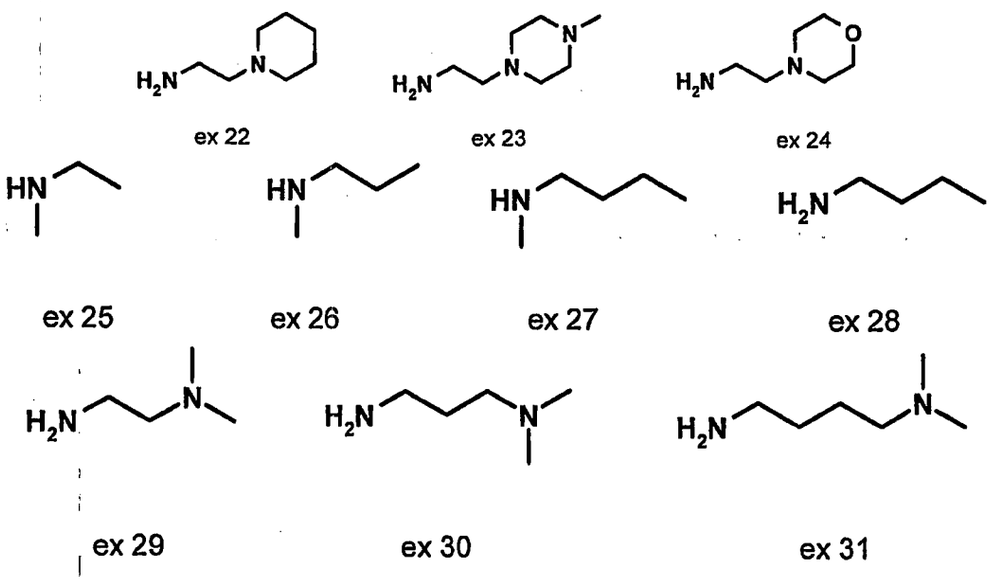

ex 17


ex 18


ex 19

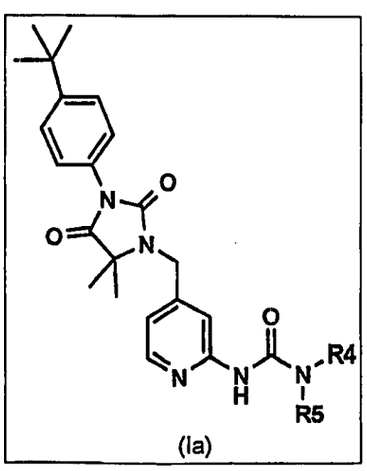

ex 20


ex 21



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).

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



dans laquelle n et NR4R5 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 l'une quelconque des revendications précédentes dont les noms suivent:
- le 3-(4-tert-Butyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylméthyl]-imidazolidine-2,4-dione
- le 3-(4-{[3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]méthyl}pyrimidin-2-yl)-1,1-diméthylurée
- le 3-[4-({3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}méthyl)pyridin-2-yl]-1,1-diméthylurée
- le 3-[1-(N-cyclopentylglycyl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione
- le (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhoxy)phényl]-2-phénylacétamide
- le (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{[2-(pyridin-3-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidin-1-yl)-2-[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide
- le (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluorométhoxy)phényl}-2-phénylacétamide
- le (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(diméthylcarbamoyl)amino]pyridin-4-yl}méthyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-

[(trifluorométhyl)thio]phényl}-2-phénylacétamide

- le 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyridin-4-yl]méthyl}imidazolidine-2,4-dione

- le 3-(4-tert-butylphényl)-5,5-diméthyl-1-{[2-(pyrimidin-5-ylamino)pyrimidin-4-yl]méthyl}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 desdits produits de formule (I).

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 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 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 d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

11) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que défi-nis aux revendications 9 et 10.

12) Compositions pharmaceutiques telles que définies aux revendications précédentes contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

13) Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque

180

des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier 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 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 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 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 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 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 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.

19) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à 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 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, 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, du pancréas, les mélanomes.

22) Utilisation de produits de formule (I) selon la 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 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 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 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.

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 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 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
26 Julio 2007 (26.07.2007)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2007/083017 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4166* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2007/000079

(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:
06/00567 23 Enero 2006 (23.01.2006) FR

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

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(solamente para EE.UU.)*: **HALLEY, Frank** [FR/FR]; 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 Francfort (DE). **RITTER, Kurt** [DE/DE]; c/o SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Francfort (DE). **RUF, Sven** [DE/DE]; c/o SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Francfort (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).

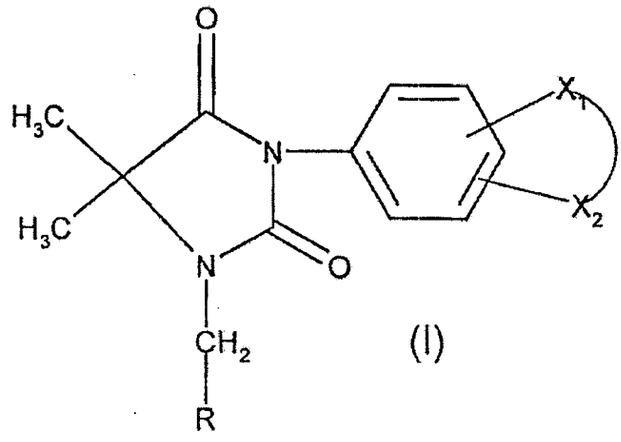
(74) Agente: **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; SANOFI AVENTIS, Département Brevets - Tri E2/144, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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).

[Sigue en la página siguiente]

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



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos productos de fórmula (I): en la que X_1 y X_2 representan: ya sea el uno al hidrógeno y el otro al alquilo; ya sea el uno a $-OCF_3$ o $-SCF_3$ y el otro a NH-CO-alquil-R_3; ya sea X_1 y X_2 forman con el radical fenil al que están unidos un radical di-hidroindol opcionalmente sustituido; R representa piridilo o pirimidinilo sustituidos por NR_1R_2, representando R_1 hidrógeno o alquilo, y representando R_2 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, pirimidinilo, piridilo, y CO-R_3 con R_3 que representa principalmente amina, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo; estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos; y sus sales.

WO 2007/083017 A3

Publicada:
--- *Con informe de búsqueda internacional.*
— *Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones.*

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:

14 Febrero 2008

185

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

La presente invención se refiere a nuevos derivados 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 tales derivados para la prevención y el tratamiento de afecciones capaces de ser moduladas mediante la inhibición de la actividad de las proteínas cinasas.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de urea cíclica que poseen efectos inhibidores para las proteínas cinasas.

Los productos de la presente invención pueden utilizarse de este modo para la prevención o el tratamiento de afecciones capaces de ser moduladas por la inhibición de la actividad de las proteínas cinasas.

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

Tales afecciones que pueden tratar los productos de la presente solicitud son, pues, muy especialmente los tumores sólidos o líquidos.

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

Se indica muy especialmente la proteína cinasa IGF1-R (receptor del factor-1 de crecimiento de la insulina).

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

El cáncer sigue siendo una enfermedad para la que los tratamientos que existen son claramente insuficientes. Determinadas proteínas cinasas de las cuales principalmente la IGF-1R (receptor del factor-1 de crecimiento de la insulina) desempeña una función importante en numerosos cánceres. La inhibición de tales proteínas cinasas 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 nuevos productos que inhiben tales proteínas cinasas.

Las proteínas cinasas participan en los episodios 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 cinasas 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., 1.995, 9, páginas 576-596]. Las serina/treonina cinasas son, por ejemplo, las isoformas de las proteínas cinasas C [A. C.Newton, *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, páginas 28495-28498] y un grupo de cinasas dependientes de las ciclinas, como cdc2 [J. Pines, *Trends in Biochemical Sciences*, 1995, 18, páginas 195-197]. Las tirosina cinasas 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 cinasas citosólicas como p56tck, p59fYn, ZAP-70 y las cinasas csk [C. Chan *et. al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, 12, páginas 555-592].

Los niveles anormalmente elevados de la actividad proteína cinasa han sido implicados 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 cinasa, unida por ejemplo a una mutación, una sobreexpresión o una activación inapropiada de la enzima, o por una sobre- o sub-producción de citocinas o de los factores de crecimiento, igualmente implicados en la transducción de las señales anteriores o posteriores a las cinasas. En todos estos casos, una inhibición selectiva de la acción de las cinasas permite esperar un efecto beneficioso.

El receptor de tipo 1 del factor de crecimiento insulinoide (IGF-I-R) es un receptor de transmembrana con actividad tirosina cinasa 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 origina una oligomerización del receptor, la activación de la tirosina cinasa, 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 la importante función 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 circulando se correlacionan de forma importante con un riesgo de cáncer de próstata, pulmón y mama.

Además, se ha documentado extensamente que es necesario el IGF-I-R para crear y mantener el fenotipo transformado tanto *in vitro* como *in vivo* [Baserga R., *Exp. Cell. Res.*, 1999, 253, páginas 1-6]. La actividad cinasa del IGF-I-R es esencialmente la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, el antígeno T del virus SV40, activado por Ras, Raf y v-Src. La expresión del IGF-I-R en los fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico, que puede conllevar a continuación 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 se ha mostrado igualmente como un protector en la apoptosis inducida por quimioterapia, radioterapia y la apoptosis inducida por citocinas. Además, la inhibición del IGF-I-R endógeno por un dominante negativo, la formación de una triple hélice o la expresión de una complementaria provoca una supresión de la actividad transformadora *in vitro* y la disminución del crecimiento de tumores en los modelos animales.

Entre las cinasas para las que se busca una modulación de la actividad, FAK (cinasa de adhesión focal) es asimismo una cinasa preferida.

La FAK es una tirosina cinasa citoplásmica que desempeña una función importante en la transducción de la señal transmitida por las integrinas, familia de receptores heterodiméricos de la adhesión celular. FAK y las integrinas se localizan en estructuras de la perimembrana denominadas placas de adherencia. Se ha demostrado en numerosos tipos celulares que la activación de la FAK así como su fosforilación en restos tirosina y en particular su autofosforilación en restos 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 la FAK en la tirosina 397 representa un lugar de unión para otra tirosina cinasa, Src, mediante su dominio SH2 [Schaller *et al. Mol. Cell. Biol.* 14:. 1680-1688 1994; Xing *et al. Mol. Cell. Biol.* 5 : 413-421 1994]. La Src puede entonces fosforilar a la FAK en la tirosina 925, incorporando así la proteína adaptadora Grb2 e induciendo en algunas células la activación de la vía ras y MAP cinasa implicada en el control de la proliferación celular [Schlaepfer y col. *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 la FAK también puede inducir la vía de señalización de la jun cinasa NH_2-terminal (JNK) y producir la evolución de las células hacia la fase G1 del ciclo celular [Oktay *et al.*, *J. Cell. Biol.*145: 1461-1469 1999]. La fosfatidilinositol-3-OH-cinasa (PI3-cinasa) se une también a la FAK en la tirosina 397 y esta interacción podría ser necesaria para la activación de la PI3-cinasa [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 apoyan la hipótesis de que los inhibidores de FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Los estudios han sugerido que la FAK podría desempeñar una función importante en la proliferación y/o en la supervivencia celular *in vitro*. Por ejemplo, en las células CHO, algunos autores han demostrado que la sobreexpresión del p125FAK lleva a una aceleración de la transición G1 a S, lo que sugiere que el p125FAK favorece la proliferación celular [Zhao J.-H *et al. J. Cell Biol.*143 1997-2008 1998]. Otros autores han demostrado que las células tumorales tratadas con oligonucleótidos complementarios de FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu *et al.*, *Cell Growth Differ.* 4: 413-418 1996). Asimismo se ha demostrado que FAK favorece la migración de las células *in vitro*. Así, los fibroblastos deficientes para la expresión de FAK (ratón "transgénico" para FAK) presentan una morfología redondeada, deficiencias en la migración celular en respuesta a señales quimiotácticas, y estas insuficiencias 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 la FAK en las células CHO, COS o en las células de astrocitoma humano favorece la migración de las células. La implicación de FAK en la activación de la proliferación y de la migración de las células en numerosos tipos celulares *in vitro*, sugiere la función potencial de FAK en los procesos neoplásicos. Un estudio reciente ha demostrado efectivamente el aumento de la proliferación de las células tumorales *in vivo* después de la inducción de la expresión de FAK en células de astrocitoma humano [Cary L. A. *et al. J. Cell Sci.* 109: 1787-94 1996; Wang D *et al. J. Cell Sci.*

113: 4221-4230 2000]. Además, estudios inmunohistoquímicos de biopsias humanas han demostrado que FAK estaba sobreexpresado 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].

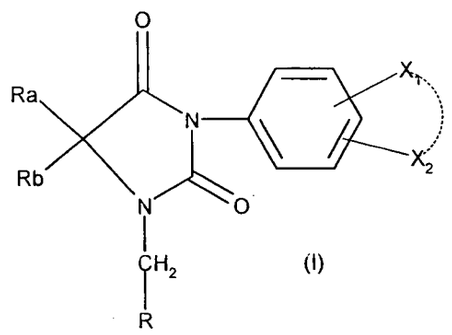
La proteína cinasa AKT (conocida asimismo por el nombre de PKB) y la fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K) están implicadas en una vía de señalización celular que transmite señales que vienen de factores de crecimiento que activan receptores de las membranas.

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. Identificado al principio como un activador importante en las vías de señalización dependientes de insulina que regulan respuestas metabólicas, la serina/treonina cinasa AKT se ha identificado a continuación como un mediador que desempeña una función clave en la supervivencia inducida por factores de crecimiento. Se ha demostrado que AKT podría inhibir la muerte por apoptosis inducida por estímulos variables, en determinado número de tipos celulares y de células tumorales. <De acuerdo con estas constataciones, se ha demostrado que AKT podría, por fosforilación de restos de serina dados, inactivar BAD, GSK3□, caspasa-9, el factor de transcripción Forkhead y activar IKK alfa y e-NOS. Es interesante observar que la proteína BAD es reconocida hiperfosforilada en 11 líneas celulares humanos tumorales en 41 estudios. Además, se ha demostrado que la hipoxia modulaba la inducción del VEGF en las células transformadas por Ha-ras activando la vía PI3K/AKT e implicando la secuencia de fijación del factor de transcripción HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) denominado HRE para «hypoxy-responsive-element».

AKT desempeña una función muy importante en las patologías cancerosas. La ampliación y/o la sobreexpresión de AKT se ha relacionado en numerosos tumores humanos como el carcinoma gástrico (ampliación de AKT1), los carcinomas de ovario, de mama o de páncreas (ampliación y sobreexpresión de AKT2) y carcinomas de mama insuficientes en receptores en estrógenos así como los carcinomas de próstata independientes de andrógenos (sobreexpresión de AKT3).

Además, AKT está activada constitutivamente en todos los tumores PTEN (-/-), estando la fosfatasa PTEN eliminada o inactivada por mutaciones en numerosos tipos de tumores como los carcinomas de ovario, de próstata, de endometrio, los glioblastomas y los melanomas. AKT está asimismo implicado en la activación oncogénica de bcr-abl (Referencias: Khawaja A., *Nature* 1999, 401, 33-34; Cardone *et al. Nature* 1998, 282, 1318-1321; Kitada S. *et al.*, *Am. J. Pathol.* Enero 1998; 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):



(I)

en la que:

Ra y Rb representan CH_3 o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo,

X_1 y X_2 son tales como:

ya sea uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo,

ya sea uno representa $-OCF_3$ o $-SCF_3$ y el otro representa el radical NH-CO-R_6,

ya sea X1 y X2 forman con el radical fenilo al que están unidos un radical dihidroindol ocasionalmente sustituido por uno o varios radicales alquilo y en su átomo de nitrógeno por un radical CO-alquil–R_3,

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituidos por un radical NR_1R_2,

siendo NR_1R_2 de tal modo que:

uno de R_1 y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R_1 y R_2 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical seleccionado entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo y el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos; y el

radical $CO\text{-}R_3$ con R_3 seleccionado entre NR_4R_5 y los radicales alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo, ocasionalmente substituidos;

R_4 y R_5, idénticos o diferentes de R_1 y R_2, son tales como:

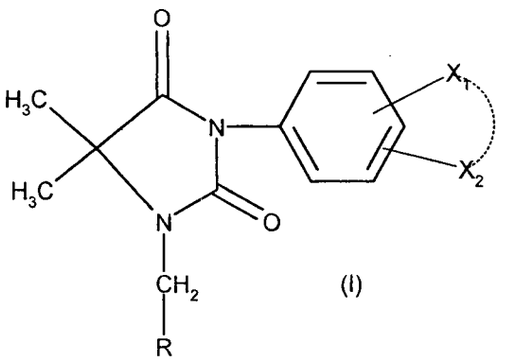
bien uno de R_4 y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R_4 y R_5 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical seleccionado entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo y el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una amina cíclica que contiene ocasionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N y O, ocasionalmente sustituida, estando todos los radicales anteriores arilo, fenilo, ariloxi y heteroarilo, así como la amina cíclica NR_4R_5, opcionalmente sustituidos por uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, fenilo, NH_2, NHAlk, $N(Alk)_2$, CO-NHAlk et $CO\text{-}N(Alk)_2$;

R_6 representa alquilo opcionalmente substituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los valores de R_3, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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).

Se puede observar que cuando R_a y R_b forman junto con el átomo de carbono al que están ligados un radical cicloalquilo, este radical es principalmente ciclopropilo.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se ha definido anteriormente:



(I)

en la que:

192

R_a y R_b representan CH_3,

X_1 y X_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituidos por un radical NR_1R_2,

siendo NR_1R_2 de tal modo que:

uno de R_1 y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R_1 y R_2 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical seleccionado entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, pirimidinilo y piridilo, opcionalmente sustituidos; y el radical CO-R_3 con R_3 seleccionado entre NR_4R_5 y los radicales alcoxi, piperidilo, fenilo y fenoxi ocasionalmente substituidos;

R_4 y R_5, idénticos o diferentes de R_1 y R_2, son tales como:

bien uno de R_4 y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R_4 y R_5 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical seleccionado entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo y el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, pirimidinilo y piridilo, opcionalmente sustituidos;

bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una amina cíclica que contiene ocasionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N y O, ocasionalmente sustituida,

todos los radicales anteriores fenilo, pirimidinilo y piridilo, que están opcionalmente sustituidos por uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, fenilo, NH_2, NHAlk, $N(Alk)_2$, CO-NHAlk et CO-$N(Alk)_2$;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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 la fórmula (I) y en la parte del texto que sigue, los términos indicados tienen los significados siguientes:

- el término "Hal", "Halo" o halógeno designa los átomos de flúor, cloro, bromo o

193

yodo y preferentemente flúor y cloro

- el término radical alquilo o alk (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.

Se citan más específicamente 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.

- 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 heptoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados.

- El término «radical cicloalquilo» designa un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico que comprende de 3 a 10 enlaces y designa principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- La expresión 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 eventualmente sustituidos como se indicó anteriormente: se citan, por ejemplo, los radicales formilo, acetilo, propionilo, butirilo o benzoílo, o además valerilo, hexanoílo, acriloílo, crotonoílo o carbamoílo Se observa que el radical CO-R_3 puede ser principalmente tomar los valores definidos anteriormente para –CO-r.

- 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.

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

La expresión radical heterocicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado constituido como máximo por 7 eslabones interrumpidos por uno o varios

194

heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre: como radicales heterocicloalquilos, se pueden citar principalmente los radicales dioxolano, dioxano, ditiolano, tiooxolano, tiooxano, oxiranilo, oxolanilo, dioxolanilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo o además tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, cromanilo, dihidrobencofuranilo, indolinilo, piperidinilo, perhidropiranilo, pirindolinilo, tetrahidroquinoleinilo, tetrahidroisoquinoleinilo o tioazolidinilo, estando todos estos radicales eventualmente sustituidos.

Entre los radicales heterocicloalquilos, se pueden citar más particularmente los radicales piperazinilo eventualmente sustituido, piperidinilo eventualmente sustituido, pirrolidinilo eventualmente sustituido, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo o tioazolidinilo.

El término radical heteroarilo designa un radical 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 el 2-tienilo y 3-tienilo, pirrolilo, diazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, isotiazolilo, oxazolilo oxadiazolilo, 3- ó 4-isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Entre los radicales heteroarilos de 6 miembros se pueden citar principalmente los radicales piridilo, tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirimidilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y tetrazolilo.

- Como radicales heteroarilos 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, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, purinilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo y naftiridinilo.

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

El término «paciente» designa a los seres humanos y también los otros mamíferos.

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 la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo se puede convertir por 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 la 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, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, 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 juntos 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-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, por ejemplo 3- ó 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados por distintos grupos conocidos por los expertos en la materia, entre los que se pueden citar, como ejemplos no limitativos, los compuestos siguientes:

- entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como las formadas, por ejemplo, con 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)amino-metano, etanolamina, piridina, picolina, diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina,
- entre los compuestos de esterificación, radicales alquilo para formar grupos alcoxi-carbonilo, tal como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxi-carbonilo o benciloxicarbonilo, pudiendo estar sustituidos estos radicales alquilo con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, los radicales

hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltío, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Por carboxi esterificado se entiende, por ejemplo, radicales tales como los radicales alquiloxicarbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butil- o terc-butiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxi-carbonilo o ciclohexiloxicarbonilo.

También se pueden citar los radicales formados con los restos éster fácilmente degradables, tales como los radicales metoximetilo o etoximetilo; los radicales aciloxialquilo, tales como pivaloiloximetilo, pivaloiloxietilo, acetoximetilo o acetoxietilo; los radicales alquiloxicarboniloxialquilo, tales como los radicales metoxicarboniloxi-metilo o -etilo y los radicales isopropiloxicarboniloxi-metilo o -etilo.

Una lista de tales radicales se puede encontrar, por ejemplo, en la patente europea EP 0034536.

Por carboxi amidificado se entienden los radicales del tipo:

$-CONR_4R_5$ en los que los radicales R_4 y R_5 tienen los significados indicados anteriormente.

Por radical alquilamino NHalk, se entiende los radicales metilamino, etilamino, propilamino o butilamino, pentilamino o hexilamino, lineales o ramificados. Se prefiere los radicales alquilo que tienen como máximo 4 átomos de carbono, los radicales alquilo pueden seleccionarse entre los radicales alquilo citados anteriormente.

Por radical dialquilamino $N(alk)_2$, se entiende los radicales en los que alk toma los valores definidos anteriormente: como anteriormente se prefieren los radicales alquilo que tienen a lo sumo 4 átomos de carbono seleccionados en la lista indicada anteriormente. Se pueden citar por ejemplo los radicales dimetilamino, dietilamino, metiletilamino.

El término amina cíclica designa un radical cicloalquilo que contiene 3 a 8 eslabones en el cual un átomo de carbono está sustituido por un átomo de nitrógeno, teniendo el radical cicloalquilo el significado indicado anteriormente y pudiendo contener también uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, SO_2, N o NR_3, con R_3 tal como se ha definido anteriormente: como ejemplos de tales aminas cíclicas, se pueden citar por ejemplo los radicales aziridilo, azetidinilo,pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolinilo, pirindolinilo o tetrahidroquinoleinilo,

197

opcionalmente sustituidos: se citan más específicamente los radicales pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

Por «carboxi salificado» se entienden las sales formadas, por ejemplo, con un equivalente de sodio, de potasio, de litio, de calcio, de magnesio o de amonio. Se pueden citar igualmente las sales formadas con las bases orgánicas, tales como metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina y trietilamina. Se prefiere la sal de sodio.

Cuando los productos de fórmula (I) comprenden un radical amino 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 clorhídrico o metansulfónico, 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, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido propansulfónico, los ácidos alcandisulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metandisulfónico, ácido alfa,beta-etandisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos, tales como ácido bencensulfónico, y ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería puede definirse 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 en particular en los ciclohexanos monosustituidos, en los que el sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes configuraciones rotativas 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 presente invención tiene así como objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente en la que:

X_1 y X_2 son tales como:

198

bien uno representa hidrógeno y el otro representa un radical alquilo,
bien uno representa $-OCF_3$ o $-SCF_3$ y el otro representa el radical NH-CO-R_6,
bien X_1 y X_2 forman con el radical fenilo al que están unidos un radical dihidroindol ocasionalmente sustituido por uno o varios radicales alquilo y en su átomo de nitrógeno por el radical CO-CH_2-NH-cicloalquilo,
R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituidos por un radical NR_1R_2,
siendo NR_1R_2 tal que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y R_2 se selecciona el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical hidroxilo, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo que tienen 3 a 6 eslabones; el radical fenilo opcionalmente sustituido; el radical pirimidinilo; el radical piridilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; y el radical CO-R_3 con R_3 seleccionado entre NR_4R_5 y los radicales alcoxi, piperidilo y fenilo ocasionalmente substituido;
R_4 y R_5, idénticos o diferentes de R_1 y R_2, son tales como:
bien uno de R_4 y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R_4 y R_5 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical hidroxilo, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo que tienen 3 a 6 eslabones; el radical fenilo opcionalmente sustituido; el radical pirimidinilo; el radical piridilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;
bien R_4 y R_5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o el propio piperazinilo opcionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo,
estando todos los radicales fenilo opcionalmente sustituidos por uno à tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo y los radicales CO-NHAlk y CO-$N(Alk)_2$;
R_6 representa alquilo opcionalmente substituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los valores de R_3,
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 así por objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente en la que:

X1 y X2 son tales como:

bien uno representa hidrógeno y el otro representa un radical terc-butilo,

bien uno representa $-OCF_3$ o $-SCF_3$ y el otro representa el radical NH-CO-CH(NH_2)-fenilo,

bien X_1 y X_2 forman con el radical fenilo al que están unidos un radical dihidroindol sustituido por dos radicales metilo y en su átomo de nitrógeno por el radical CO-CH_2-NH-ciclopentilo,

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituidos por un radical NR_1R_2,

siendo NR_1R_2 de tal modo que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que tiene uno o dos átomos de carbono, y R_2 se selecciona entre los radicales alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente substituidos por un radical hidroxilo; el radical fenilo opcionalmente sustituido; el radical pirimidinilo; el radical piridilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; y el radical CO-R_3 con R_3 seleccionado entre piperidilo, fenilo opcionalmente sustituido, NH-cicloalquilo, NH_2, NH(alk) y N(alk)$_2$; estando todos los radicales fenilo opcionalmente sustituidos por uno à tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo y los radicales CO-NHAlk y CO-N(Alk)$_2$;

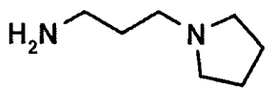
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como define anteriormente en la que:

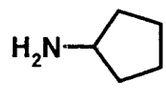
X_1 y X_2 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores

R representa un radical piridilo o pirimidinilo substituidos por un radical NR_1R_2 en el que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical pirimidinilo o piridilo;o un radical CO-N(CH_3)$_2$; estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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).

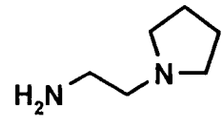
La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente en la que X_1, X_2, R_a, R_b y R tienen uno cualquiera de los significados indicados anteriormente, y los radicales NR_1R_2 o NR_4R_5 o bien NR_1R_2 y NR_4R_5 se seleccionan entre los radicales siguientes denominados ex 9 a ex 31:



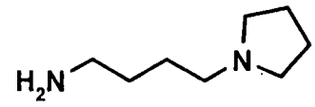
ex 9



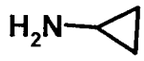
ex 10



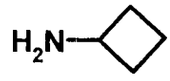
ex 11



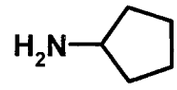
ex 12



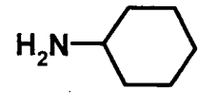
ex 13



ex 14



ex 15



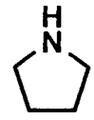
ex 16



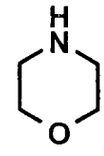
ex 17



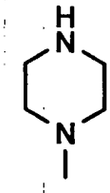
ex 18



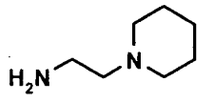
ex 19



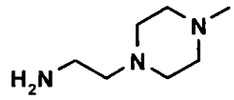
ex 20



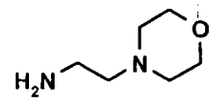
ex 21



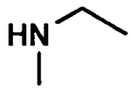
ex 22



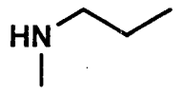
ex 23



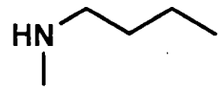
ex 24



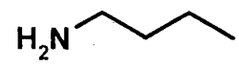
ex 25



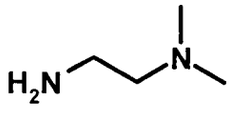
ex 26



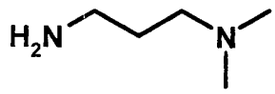
ex 27



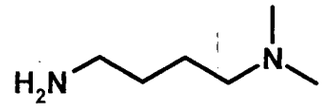
ex 28



ex 29



ex 30

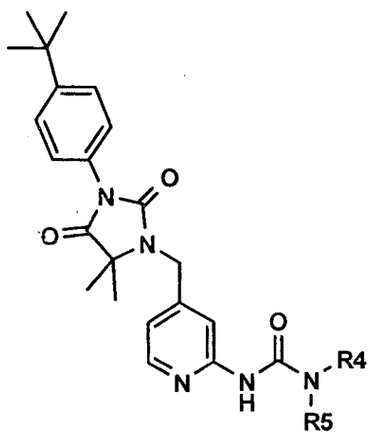


ex 31

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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) tales como se definieron anteriormente en la que el radical NR_1R_2 se selecciona entre los valores ex 9 a ex 31 tales como se definieron anteriormente.

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, pertenecientes a la fórmula (Ia):



(Ia)

en la que n y NR_4R_5 tienen una cualquiera de las definiciones indicadas anteriormente y principalmente NR_4R_5 puede representar los radicales ex 9 a ex 31, estando dichos productos de fórmula (Ia) 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 (Ia).

Entre los productos preferidos de la invención, se pueden citar más exactamente los productos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente cuyas denominaciones son las siguientes:

- 3-(4-terc-butil-feni)-5,5-dimetil-1-[2-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)-1,1-dimetilurea
- 3-[4-({3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-

dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea

- 3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona
- (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida
- (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)tio]fenil]-2-fenilacetamida
- (2R)-2-amino-N-{5-[3-(2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-(trifluorometoxi)fenil}-2-fenilacetamida
- (2R)-2-amino-N-{5-[3-(2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-[(trifluorometil)tio]fenil}-2-fenilacetamida
- 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}-imidazolidina-2,4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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 los expertos en la materia en la materia.

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, 1.989.

Los productos según la presente invención pueden prepararse principalmente como se indica en los Esquemas de síntesis descritos a continuación: Esquema de preparación de productos intermedios y 4 Esquemas Generales de síntesis: Esquema General 1, Esquema General 2, Esquema General 3 y Esquema General 4 a continuación.

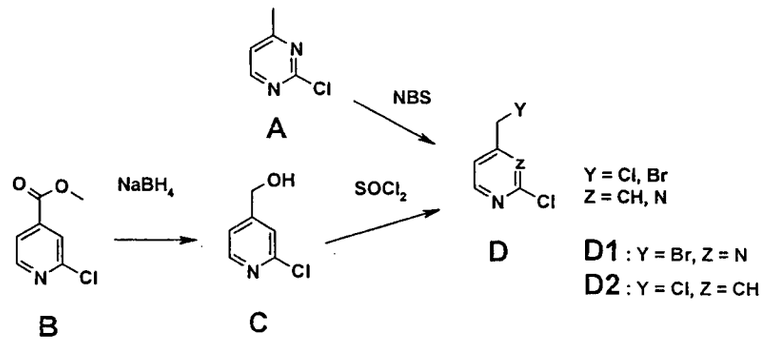
Las preparaciones de los ejemplos de la presente invención proporcionan ilustraciones de los esquemas a continuación.

Tales esquemas de síntesis forman parte de la presente invención: la presente invención tiene así mismo por objeto los procedimientos de preparación de los

productos de fórmula (I) tales como los definidos en el Esquema General 1, Esquema General 2, Esquema General 3 y Esquema General 4 a continuación.

La presente invención tiene así mismo por objeto el procedimiento de preparación de productos intermedios tal como el definido a continuación.

Esquema de preparación de productos intermedios:



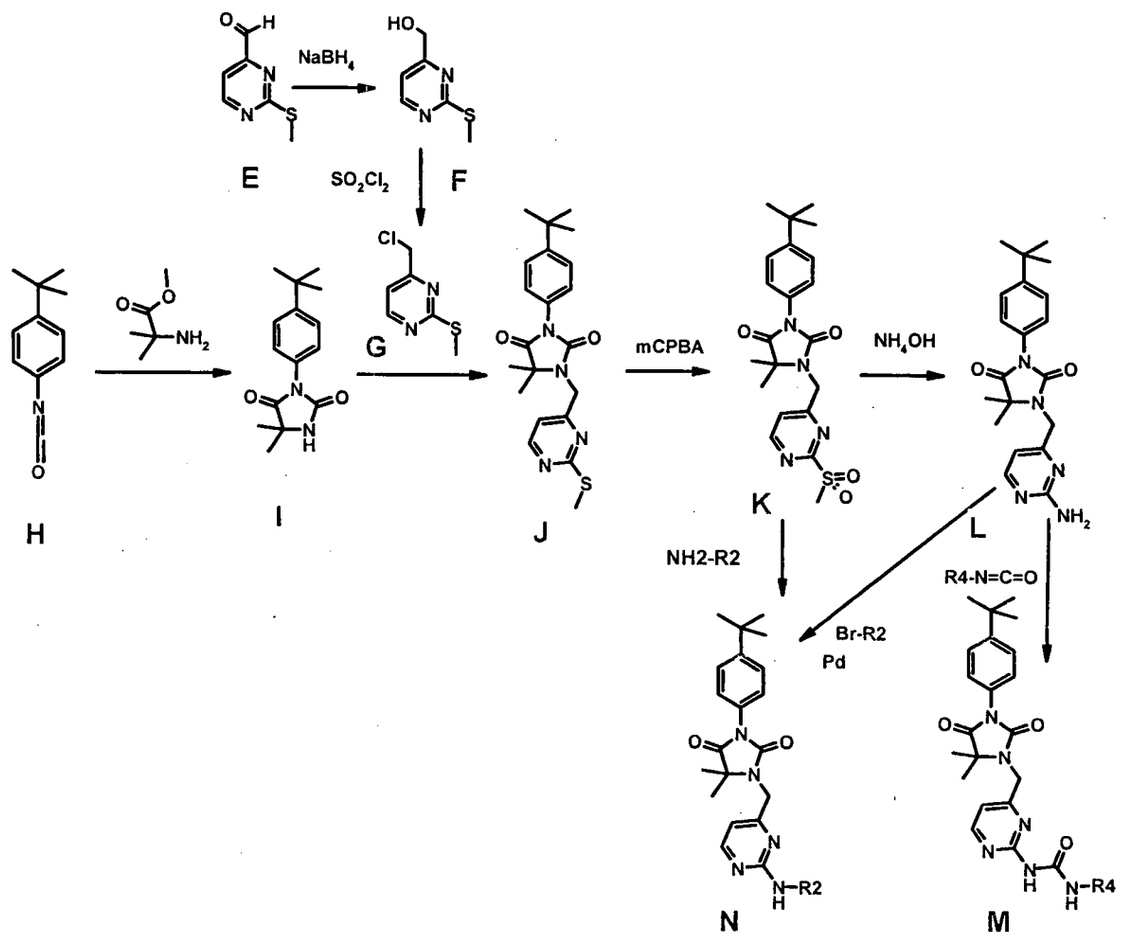
En el Esquema de preparación de productos intermedios:

El producto D1 puede prepararse por bromación del producto A en presencia de N-bromosuccinimida en un disolvente tal como el tetracloruro de carbono como describe Brown, D. J. y col. (*Aust. J. Chem.* (1974), 2251).

El alcohol C puede prepararse por reducción del éster B con un agente de reducción tal como el borohidruro de sodio en un disolvente tal como el etanol a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente como describe Zanka, A. y col. (Synlett (1999), (10), 1636-1638).

El producto D2 se prepara por cloración del alcohol C como en las condiciones descritas por Fucase K. y col. (*Tetrahedron Lett.*, 1991, 32(32), 4019-4022) para el tratamiento con fórmula de tionilo en presencia de DMF en un disolvente tal como el diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y 20°C.

Esquema General 1:



En el Esquema General 1:

El alcohol F puede obtenerse mediante el tratamiento del aldehído E por un agente reductor tal como el borohidruro de sodio, en un disolvente tal como el metanol a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C como por ejemplo en las condiciones descritas por Wang, E. y col. (*Heterocycles* 2002, 57(11), 2021-2033.).

El producto clorado G puede obtenerse a partir del alcohol F, como en las condiciones descritas para la preparación del producto D2

La hidantoína I puede obtenerse a partir del isocianato H por reacción con 2,2-dimetilglicinato de metilo en un disolvente tal como el tolueno o la N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y la de reflujo del disolvente como describe por ejemplo Brana M. F. (*J. Het. Chem.* (2002), 39(2), 417-420.

El producto J puede prepararse por reacción de los productos I y G con el 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. y col. (*J. Am. Chem.* Soc. (2002), 124, 11689-11698)

El producto de fórmula general K puede prepararse por reacción de J 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. y col. (*Bull. Korean Chem. Soc.* (2002), 23 (12), 1823-1826).

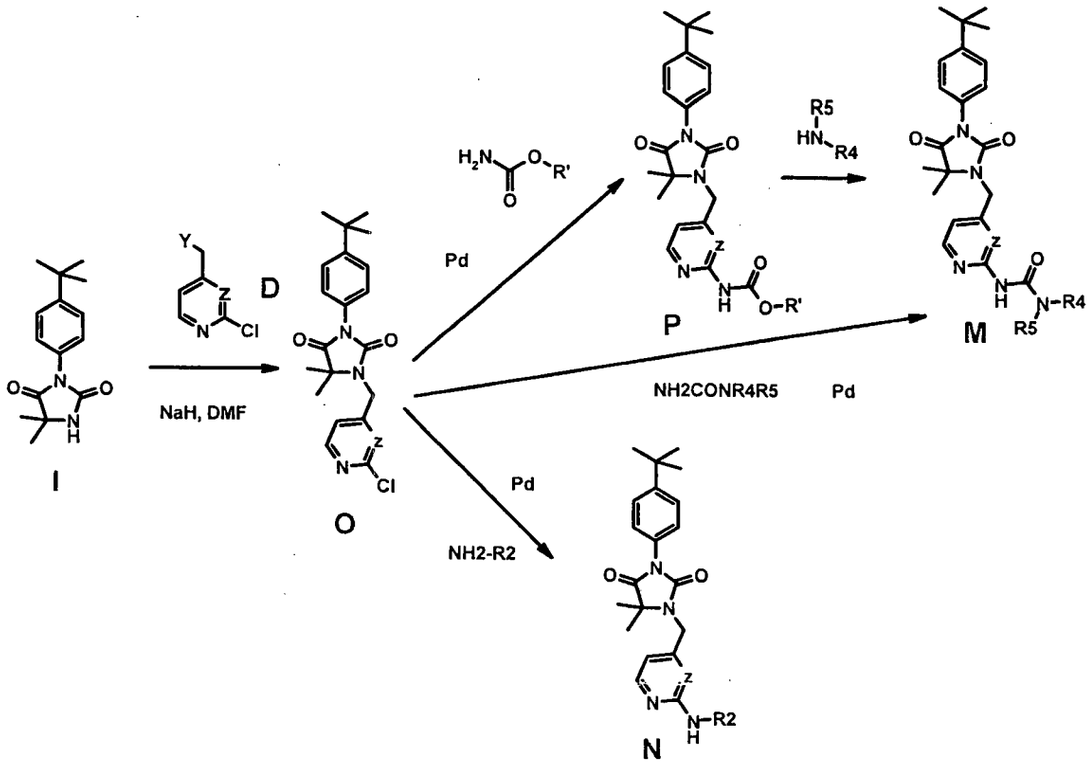
Los productos de fórmula general L pueden prepararse por reacción de K con amoniaco en solución en agua y/o dioxano en tubo sellado al microondas o calentando a temperaturas comprendidas entre 40°C y 150°C tal como describe Font, D. y col. (*Synthesis* (2002), (13), 1833-1842).

Los productos de fórmula general M pueden obtenerse por reacción de L con isocianato (R_4-N=C=O) utilizando los métodos habituales conocidos por los expertos en la materia en la materia.

Los productos de fórmula N pueden prepararse ya sea por reacción de L con una amina (R_2NH_2) en solución en dioxano en tubo sellado a microondas o calentando a temperaturas comprendidas entre 40°C y 150°C tal como se describe en la preparación del compuesto L.

Ya sea a partir de L por reacción con un bromuro de arilo o de heteroarilo (R_2-Br) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el acetato de paladio y de un ligando tal como el xantphos en un disolvente tal como tolueno, dioxano o terc-butanol como por ejemplo en las condiciones descritas por BUCHWALD, S. L. y cols. (*J. Org. Chem.* 2001, 66 (8), 2560-2565).

Esquema General 2:



En el Esquema General 2:

El producto O puede prepararse por reacción de los productos I y D con el hidruro de sodio en tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C tal como se describe en la preparación del compuesto J.

El producto P puede prepararse a partir de L por reacción con un carbamato (NH_2COOR') en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el acetato de paladio y de un ligando tal como el xantphos en un disolvente tal como tolueno, dioxano o terc-butanol como por ejemplo en las condiciones descritas por BUCHWALD, S. L. y col. (*J. Org. Chem.* 2001, 66 (8), 2560-2565).

El producto M puede prepararse

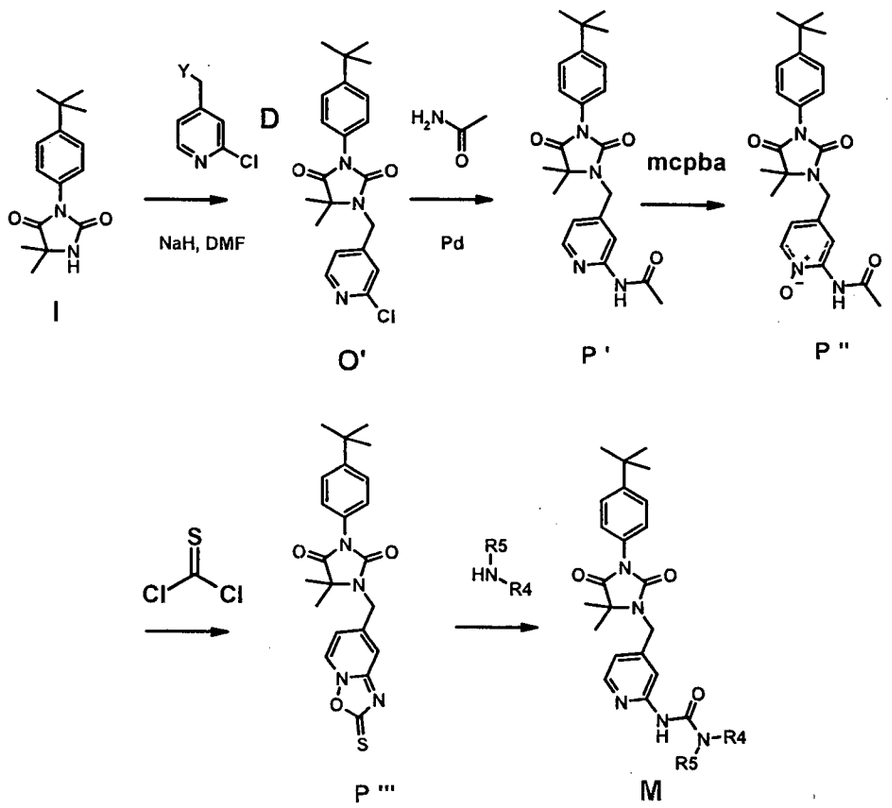
- bien por reacción del carbamato P con una amina en un disolvente tal como N-metilpirrolidinona o el tolueno a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de reflujo del disolvente o en microondas tal como describe Manov-Yuvenskii V. I y col. (*Zh. Prikl. Khim.* (1993), 66 (6), 1319-1327).

bien a partir de O por reacción con una urea ($NH_2CON_4R_5'$) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el acetato de paladio y de un ligando tal

como el xantphos en un disolvente tal como tolueno, dioxano o terc-butanol como por ejemplo en las condiciones descritas por BUCHWALD, S. L. y col. (*J. Org. Chem.* 2001, 66 (8), 2560-2565).

El producto N puede prepararse a partir de O por reacción con una amina (R_2-NH_2) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el acetato de paladio y de un ligando tal como el xantphos en un disolvente tal como tolueno, dioxano o terc-butanol como por ejemplo en las condiciones descritas por BUCHWALD, S. *L.* y col. (*J. Org. Chem.* 2001, 66 (8), 2560-2565).

Esquema General 2 Bis:



El producto M puede prepararse igualmente según la síntesis descrita en el Esquema General 2 Bis:

El producto O' puede prepararse por reacción de los productos I y D con el hidruro de sodio en tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C tal como se describe en el esquema general 2 para el producto O.

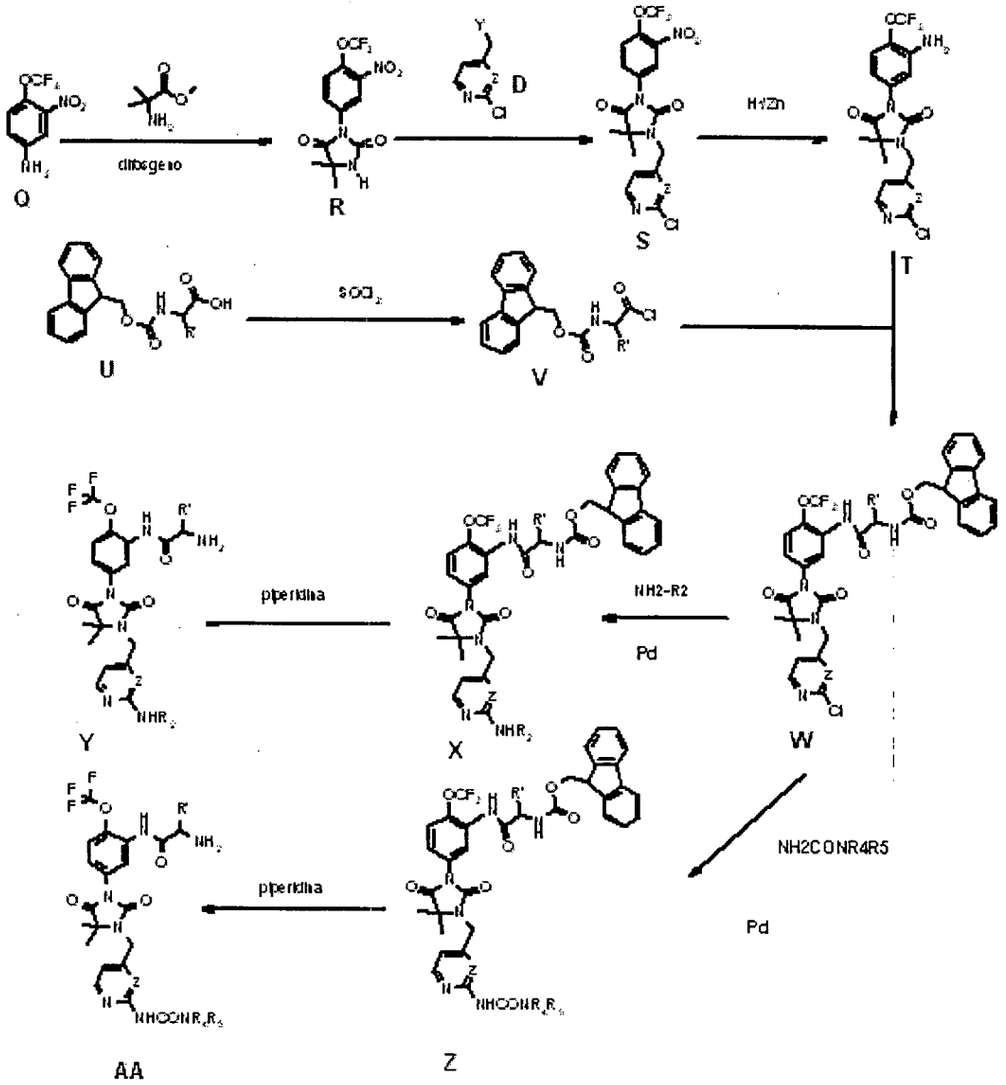
El producto P' puede prepararse a partir de O' por reacción con acetamida (NH_2COCH_3) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el acetato de paladio y de un ligando tal como el xantphos en un disolvente tal como tolueno, dioxano o terc-butanol como por ejemplo en las condiciones descritas por BUCHWALD, S. L. y col. (*J. Am. Chem. Soc.* 2002,*124*, 6043-6048).

El producto P'' puede prepararse por oxidación de P' mediante un oxidante tal como el ácido metacloroperbenzoico en un disolvente tal como el diclorometano como por ejemplo en las condiciones descritas por SOLLOGOUB, M. y col. (*Tet. Lett.* 2002, *43* (17), 3121-3123).

El producto P''' puede obtenerse tratando el producto P'' con tiofosgeno en presencia de una base tal como el bicarbonato de sodio en un disolvente tal como el etanol como por ejemplo en las condiciones descritas por ROUSSEAU, D. y col. (*Can. J. Chem.* 1977, *55*, 3736-3739).

El producto M puede obtenerse tratando el producto P''' con una amina NHR_4R_5 en un disolvente tal como dioxano o sulfóxido de dimetilo como por ejemplo en las condiciones descritas por OHSAWA, A. y col. (*Chem. Pharm. Bull.* 1980, *28*, 3570-3575).

Esquema General 3:



En el Esquema General 3:

La hidantoína R puede obtenerse a partir de la anilina Q por tratamiento con difosgeno en un disolvente tal como dioxano o tolueno como por ejemplo en las condiciones descritas por Francis, J. E. y col. (*J. Med. Chem.* (1991), 34(1), 281-90), el isocianato obtenido se utiliza tal cual después se pone en reacción con 2,2-dimetil glicinato de metilo en un disolvente tal como el tolueno o la N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y la de reflujo del disolvente como describe por ejemplo Brana M. F. (J. Het. Chem. (2002), 39(2), 417-420.

El producto S puede prepararse por reacción de los productos R y D con el hidruro

de sodio en tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C tal como se describe en la preparación del producto J.

El producto T puede prepararse por reducción del nitro S en un ácido tal como el ácido clorhídrico en presencia de un metal tal como el cinc a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C tal como describe Bryce M. R. y col. (*Tet. Lett.* (1987), 28, 577-580)

El cloruro de ácido V puede prepararse a partir del ácido U por tratamiento con el cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano tal como describe Sener, A. y col (*J. Heterocycl. Chem.* (2002), 39 (5), 869-875.

La amida W puede prepararse por reacción del cloruro de ácido V con la amina T tal como describe Feldman, P. L. y col. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2002), 12 (21), 3215-3218).

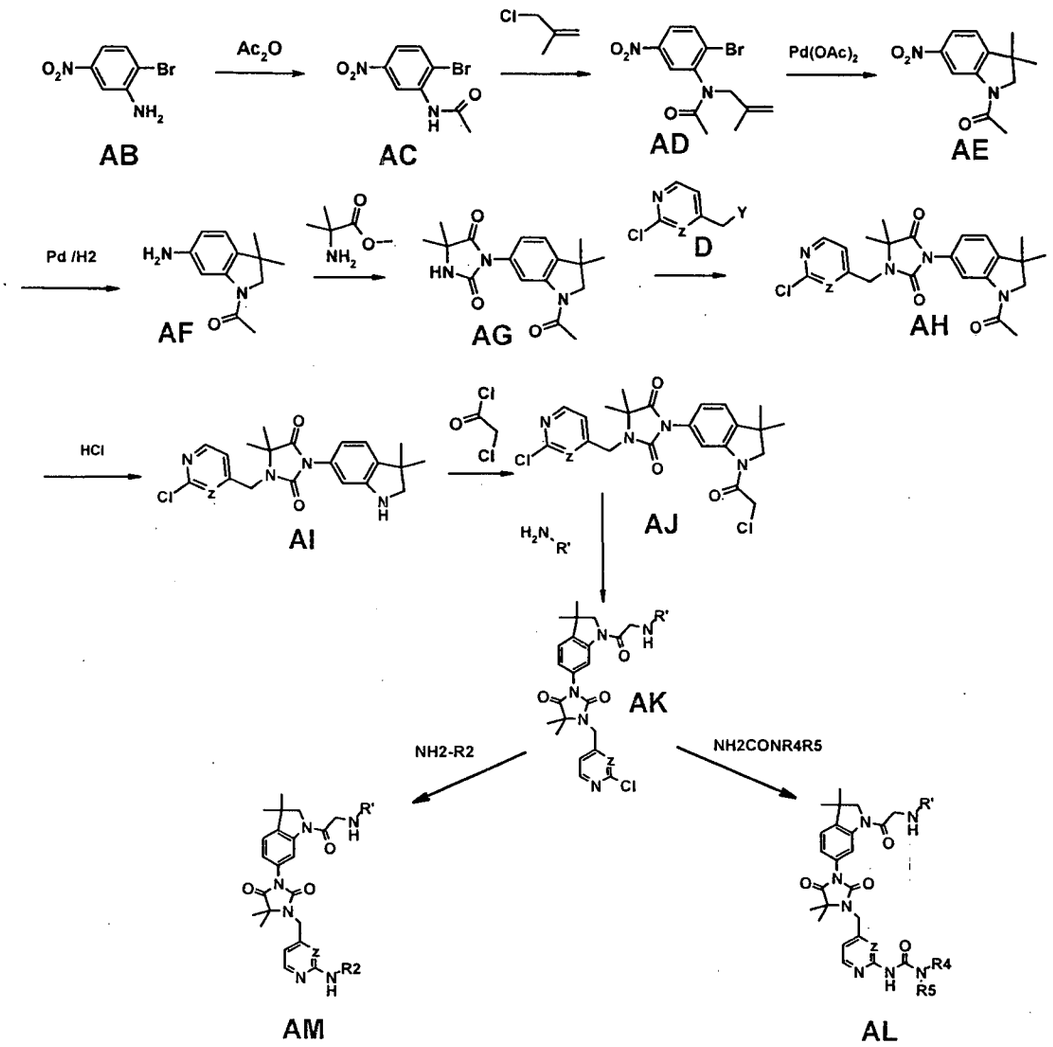
El producto de fórmula X puede prepararse a partir de W por reacción con una amina (R_2-NH_2) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el acetato de paladio y de un ligando tal como el xantphos en un disolvente tal como tolueno, dioxano o terc-butanol como por ejemplo en las condiciones descritas por Buchwald, S. L. y col. (*J. Org. Chem.* (2001), 66 (8), 2560-2565).

El producto Y puede obtenerse por tratamiento del compuesto X con piperidina en N,N-dimetilformamida tal como describe Greene T. W. y col. (Protective groups in organic chemistry, John Wiley & sons 1991, segunda edición)

El producto Z puede obtenerse a partir de W por reacción con una urea ($NH_2CONR_4R_5$) como en las condiciones descritas para el producto X.

El producto AA puede obtenerse por tratamiento del producto Z como en las condiciones descritas para el producto Y

Esquema General 4:



En el Esquema General 4:

El producto AC puede obtenerse por acetilación de AB en anhídrido acético en microondas o calentando a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de reflujo del disolvente añadiendo ácido sulfúrico en cantidad catalítica como se describe en Vogel (Textbook of Practical Organic Chemistry, Pearson Prentice Hall, 1989, quinta edición)

El producto AD puede obtenerse por alquilación del producto AC en disolventes tales como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida utilizando una base tal como el hidruro de sodio o una mezcla de tolueno y agua en presencia de un agente de transferencia de fase utilizando una base tal como el hidróxido o el carbonato de sodio como por ejemplo en las condiciones descritas por Ramsay, T. W. y col.

(*Synth. Commun*,1995, 25 (24), 4029-4033).

El producto AE puede prepararse por ciclación del producto AD en presencia de un catalizador de paladio tal como el acetato de paladio como por ejemplo en las condiciones descritas por Campos K.R. y col. (*J. Org. Chem.* 2005, 268).

La amina AF puede obtenerse por hidrogenación del compuesto nitro AE en presencia de un catalizador tal como el paladio sobre carbón, como por ejemplo en las condiciones descritas por Rylander P. N. (catalytic hydrogenation in organic synthesis, Academic press, 1979)

La hidantoína AG puede obtenerse a partir de la anilina AF por tratamiento con carbonildiimidazol en un disolvente tal como tetrahidrofurano como por ejemplo en las condiciones descritas por Nefzi A. y col. (*J. Comb. Chem.* (2002), 4(2), 175-178).

El producto AH puede prepararse a partir del producto AG y del producto D como en las condiciones descritas para el producto J.

El producto AI puede desacetilarse a partir del producto AH en un disolvente tal como dioxano tal como describe Greene T. W. y col. (Protective groups in organic chemistry, John Wiley & sons 1991, segunda edición)

El producto AJ puede obtenerse por acetilación del producto AI en presencia de una base como la trietilamina y en un disolvente tal como el 1,2-dicloroetano tal como describe Zhao, H.; y cols. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2002), 12 (21), 3111-3115).

El producto AK puede prepararse por reacción de AJ con diferentes aminas que pueden utilizarse como disolvente o en solución en un disolvente tal como acetonitrilo en presencia de una base tal como el carbonato de potasio tal como describe Zhao, H.; y cols. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2002), 12 (21), 3111-3115).

El producto AL puede prepararse a partir de AK por reacción con una urea ($NH_2CONR_4R_5$) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como se describe en la preparación de Z.

El producto AM puede prepararse a partir de AK por reacción con una amina (R_2-NH_2) en presencia de un catalizador a base de paladio tal como se describe en la preparación de X.

En tales preparaciones los productos de fórmula (I) según la presente invención, los productos de partida, los productos intermedios y los productos de fórmula (I), que pueden estar en forma protegida, pueden estar sometidos, si es necesario o si se desea, a una o varias reacciones de transformaciones siguientes, en cualquier

213

orden:

a) una reacción de esterificación de la función ácida,

b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,

c) una reacción de oxidación del grupo alquiltio en el 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 iniciales así como sobre los intermedios, tal y 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 grupos funcionales reactivos tales como por ejemplo grupos hidroxi, acilo, carboxi libres o incluso amino y monoalquilamino, imino, tio, .. que pueden pues estar protegidos por los grupos protectores apropiados.

Se pueden utilizar grupos protectores convencionales según las prácticas convencionales habituales como las descritas por ejemplo por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1.991.

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de 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, tetrahidropiranilo, bencilo o acetilo,
- 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 proteger por ejemplo en forma de acetales o de tiocetales cíclicos o no cíclicos, tales como el dimetil- o dietil-acetal o el etilen-dioxiacetal o el dietil-tioacetal o el etilen-ditioacetal,
- las funciones ácido de los productos descritos anteriormente , si se desea, se pueden amidar con una amina primaria o secundaria, por ejemplo en cloruro de metileno en presencia, por ejemplo, de hidrocloruro de 1-etil-3-(dimetil-amino-propil)-carbo-diimida a temperatura ambiente,
- las funciones ácido se pueden proteger por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente digeribles, tales como los ésteres bencílicos o *terc*-butílicos o de ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Estas reacciones a) a k) indicadas anteriormente se pueden realizar como se indica a continuación:

a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto sobre las eventuales funciones carboxi, de reacciones de esterificación que pueden realizarse según los métodos habituales conocidos por los expertos en la materia.

b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente, si se desea, se pueden realizar en las condiciones habituales conocidas por los expertos en la materia, principalmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo 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 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 habituales conocidas por los expertos en la materia, tales como por ejemplo con perácidos, como por ejemplo el ácido peracético o el ácido metacloro-perbenzoico, o también con ozono, oxono,

215

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 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 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 habituales conocidas por los expertos en la materia, tal como 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 los productos descritos anteriormente se pueden reducir, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por los expertos en la materia: las eventuales funciones carboxi esterificado pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por los expertos en la materia 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 habituales conocidas por los expertos en la materia por ejemplo con tribromuro de boro en un disolvente, tal como por ejemplo cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidrocloruro de piridina o incluso con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o con 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 habituales conocidas por los expertos en la materia, 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 habituales conocidas por los expertos en la materia, 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 articulo cuya referencia se da a continuación: *J. Organometallic Chemistry.*, 33, 337 (1971) KOZIMA S. y cols.

Se puede señalar que la reacción de transformación de un carbamato en urea y especialmente de un sulfonil-carbamato en sulfonil-urea se puede realizar por ejemplo a reflujo de un disolvente, como por ejemplo tolueno, en presencia de la amina adecuada.

Se entiende que las reacciones descritas anteriormente se pueden realizar como se ha indicado o también, si llega el caso, según otros métodos habituales conocidos por los expertos en la materia.

i) La eliminación de grupos protectores tales como por ejemplo los indicados anteriormente puede efectuarse en las condiciones habituales conocidas por los expertos en la materia principalmente por hidrólisis ácida efectuada con un ácido tal como ácido clorhídrico, bencensulfónico o para-toluensulfónico, fórmico o trifluoroacético o incluso por hidrogenación catalítica.

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.

j) Los productos descritos anteriormente, si se desea, pueden ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por los expertos en la materia.

k) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden preparar por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por los expertos en la materia.

Las eventuales funciones reactivas que están opcionalmente protegidas son principalmente las funciones hidroxi o amino. Se utilizan para proteger las funciones de los grupos protectores usuales. Se pueden citar, como ejemplos, los siguientes grupos protectores del radical amino: terc-butilo, terc-amilo, tricloroacetilo, cloroacetilo, bencidrilo, tritilo, formilo y benciloxicarbonilo.

Como grupo protector del radical hidroxi se pueden citar los radicales tales como formilo, cloroacetilo, tetrahidropiranilo, trimetilsililo y ter-butilmetilsililo.

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 de tales grupos protectores se encuentra por ejemplo en la patente francesa BF2.499.995 cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

Las reacciones de eliminación opcionales de los grupos protectores se realizan con se indica en dicha patente BF2.499.995. La forma preferida de eliminación es la hidrólisis ácida por medio de ácidos seleccionados entre los ácidos clorhídrico, bencensulfónico o paratoluenosulfónico, fórmico o trifluoroacético. Se prefiere el ácido clorhídrico.

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.

En los ejemplos se proporciona a continuación un ejemplo de eliminación del grupo tercbutildimetilsililo por medio del ácido clorhídrico.

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 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 los expertos en la materia.

La acidación 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 sintético o mixto.

Los productos de partida utilizados para preparar los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden ser conocidos y estar disponibles en el mercado o pueden prepararse según los métodos conocidos por los expertos en la materia en la materia.

Los productos objetivo de la presente invención están dotados de propiedades farmacológicas interesantes: se ha constatado que poseen principalmente propiedades inhibidoras de proteínas cinasas.

Entre estas proteínas cinasas se cita principalmente la IGF1R.

Los ensayos proporcionados a continuación en la parte experimental ilustran

la actividad inhibidora de los productos de la presente invención frente a tales proteínas cinasas.

Estas propiedades hacen por lo tanto que los productos de la fórmula general (I) de la presente invención se puedan utilizar como medicamentos para el tratamiento de tumores malignos.

Los productos de la fórmula (I) pueden ser utilizados asimismo en el campo veterinario.

La invención tiene pues por objeto la aplicación, a modo de medicamentos, de productos de fórmula general (I) tales como los definidos anteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene especialmente por objeto la aplicación, como medicamentos, de los productos de fórmula (I) cuyas denominaciones son las siguientes:

- 3-(4-terc-butil-feni)-5,5-dimetil-1-[2-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)-1,1-dimetilurea
- 3-[4-({3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea
- 3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona
- (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida
- (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)tio]fenil]-2-fenilacetamida
- (2R)-2-amino-N-{5-[3-(2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-(trifluorometoxi)fenil}-2-fenilacetamida
- (2R)-2-amino-N-{5-[3-(2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-[(trifluorometil)tio]fenil}-2-fenilacetamida
- 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}imidazo-

lidina-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 farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

Los productos pueden administrarse por vía parenteral, bucal, perlingual, rectal o tópica.

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 disoluciones, de suspensiones inyectables, de comprimidos, comprimidos revestidos, de cápsulas, de jarabes, de supositorios, de cremas, de pomadas y de lociones. Estas fórmulas farmacéuticas se preparan según los métodos habituales. El principio activo se puede incorporar a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones, tales como los vehículos acuosos o no, talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

La dosis habitual, variable según el paciente tratado y la afección en cuestión, puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 500 mg al día en el hombre, por vía oral.

La presente invención se refiere también a la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a inhibir la actividad de proteínas cinasas y principalmente de una proteína cinasa.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) en la que la proteína cinasa es una proteína tirosina cinasa.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa se elige

entre el grupo siguiente: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, 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 farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) en la que la proteína cinasa es IGF1R.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de los productos de la fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I), en la que la proteína-cinasa 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 y como se ha definido anteriormente, o de las sales farmacéuticamente aceptables 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 cinasa y, 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 farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad que pertenece al grupo siguiente: trastornos de la proliferación de vasos sanguíneos, trastornos 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 farmacéuticamente aceptables 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 los productos de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la 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, el 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 pulmonar.

La presente invención se refiere también a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de cánceres.

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 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 otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.

Tales agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados comúnmente.

Como ejemplos de inhibidores conocidos de proteínas cinasas, se pueden citar principalmente la butirolactona, flavopiridol, 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 de agentes antiproliferantes: a modo de ejemplos de tales agentes antiproliferantes 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 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 que hacen disminuir la actividad de las proteínas-cinasas y también los compuestos anti-angiógenos, los agonistas de la gonadorrelina, los anti-andrógenos, las bengamidas, los bifosfonatos y el trastuzumab.

Se pueden citar también a modo de ejemplos, los agentes antimicrotubulínicos como los taxoides, los alcaloides de vinca, los agentes alquilantes tales como la ciclofosfamida, los agentes intercaladores de DNA 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.

La presente invención se refiere por lo tanto a productos de fórmula (I) como inhibidores de proteínas cinasas, 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 farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), así como sus profármacos.

La presente invención se refiere especialmente a los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente como inhibidores de IGF1R.

La presente invención se refiere más específicamente a los productos de fórmula (I) tales como los definidos anteriormente como inhibidores de IGF1R.

Los espectros de RMN 1H se registran en espectrómetros BRUKER a 400 MHz (AVANCE DRX-400) o a 300 MHz (BRUKER AVANCE DPX-300). Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ en ppm) (en disolvente sulfóxido de dimetilo) d6 (DMSO-d6) con relación a 2,50 ppm a una temperatura de 303°K.

Se han realizado espectros de masas, ya sea en electroatomización (ES) en el equipo Q-Tof-2 (Micromass), ZQ (Micromass) y Quattro Premier (Micromass), ya sea en el equipo por impacto electrónico (IE); 70 eV; Micromass GCT de Premier, ya sea en ionización química (IC); gas reactivo amoniaco; equipo Micromass GCT.

La LCMS se realiza en columna Hypersil Gold C18 3x50 mm con partículas de diámetro: 3 µm

Condiciones iniciales:

Disolvente A: Agua para TFA al 0,05% 95%

Disolvente B: Acetonitrilo para TFA al 0,05% 5%

Caudal 0,9 ml Presión a t_0 : 145 bar volumen inyectado: 5 µl

223

GRADIENTE en 7 min

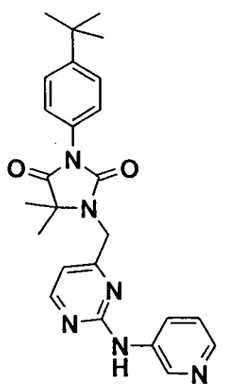
Tiempo	%A	%B
0	95	5
5	5	95
5,5	5	95
6,5	95	5
7	95	5

Detector U.V. DAD : 200<λ<400 nm, la masas se mide por electroatomización (ES+) en un equipo Q-Tof-2 (Micromass)

Los ejemplos cuya preparación sigue ilustran la presente invención sin limitarla, no obstante.

Ejemplo 1: 3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-1-[2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona

Fase g: 3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-1-[2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona

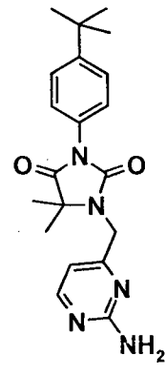


A una solución de 0,45 g de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase f) en 15 ml de dioxano se añaden sucesivamente, bajo argón, 0,29 g de 3-bromopiridina, 1,51 g de carbonato de cesio, 0,085 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 0,027 g de acetato de paladio. Se calienta la mezcla de reacción a 120°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con diclorometano para dar 76 mg de 3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-1-[2-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 300 MHz: 1,32 (s, 9H); 1,45 (s, 6H); 2,54 (s, 6H); 4,64 (s, 2H); 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,72 (dd, J = 7,5 y 9,0 Hz, 1H); 8,40 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 8,57 (m, 2H); 9,06 (s ancho, 1H); 10,35 (s, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z = 445 $[M+H]^+$ pico de base

Fase f): 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

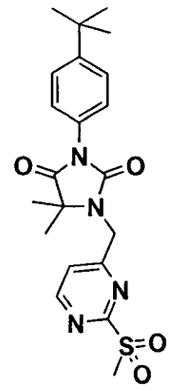


Una solución de 0,45 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase) en 2,1 ml de dioxano y 2,1 ml de amoniaco al 30% se calienta en un tubo sellado en microondas a 120°C durante 1 hora. Después de la evaporación de los disolventes se obtienen 0,38 g de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,40 (s, 2H); 6,59 (s, 2H); 6,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z=368 $[M+H]^+$ pico de base

Fase e): -3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil}-imidazolidina-2,4-diona

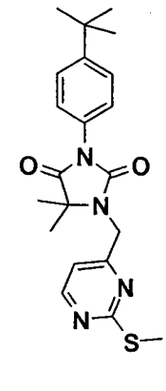


A una solución de 4,11 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase d) en 130 ml de dicloro-1,2-etano se añade en porciones 9,8 g de ácido 3-cloro-perbenzoico (70-75%). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas después se lava sucesivamente 2 veces con 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio, en agua después con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con diclorometano para dar 0,8 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil}-imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,46 (s, 6H); 3,41 (s, 3H); 4,85 (s, 2H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 431 $[M+H]^+$ pico de base

fase d): 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona



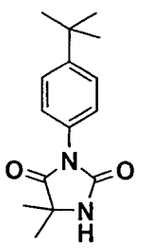
226

A una suspensión de 1,74 g de hidruro de sodio (al 60%) en 70 ml de tetrahidrofurano se añaden sucesivamente, gota a gota en atmósfera inerte de argón, una solución de 4,52 g de 3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase c) en 25 ml de tetrahidrofurano seguido de una solución de 5,14 g de 4-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidina en 50 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 48 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua destilada y la fase acuosa se lava con acetato de etilo. La fase orgánica se lava a continuación con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con diclorometano para dar 5,92 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 300 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 2,50 (enmascarado, 3H) ; 4,64 (s, 2H); 7,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z=399; $[M+H]^+$ pico de base

fase c): 3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

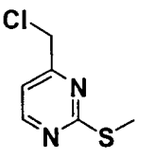


A una suspensión de 15 g de 4-terc-butil-fenil-isocianato en 200 ml de tolueno se añaden sucesivamente 31,52 ml de trietilamina y 13,15 g de clorhidrato de éster metílico de 2,2-dimetil-glicina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua destilada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en éter dietílico y el sólido formado se filtra y se seca para dar 17,75 g de 3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 300 MHz: 1,30 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,48 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (IE): m/z=260 M^+

Fase b): 4-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidina

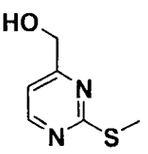


A una solución de 13,69 g de [2-(metiltio)pirimidin-4-il]metanol obtenida en la fase a) en 250 ml de diclorometano se añaden gota a gota 7,67 ml de cloruro de tionilo, después 3,91 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en éter diisopropílico y el sólido formado se filtra y se seca para dar 10,28 g de 4-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidina cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 2,52 (s, 3H); 4,72 (s, 2H); 7,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (IC): m/z = 175 $[M+H]^+$ pico de base

Fase a): [2-(metiltio)pirimidin-4-il]metanol

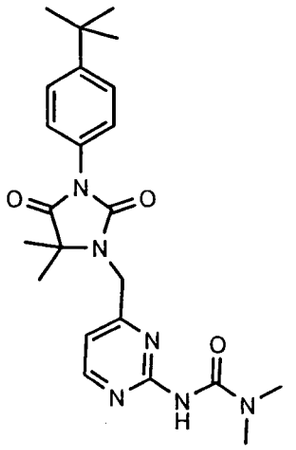


A una suspensión de 20 g de 2-metiltio-pirimidina-4-carboxaldehído en 400 ml de metanol a 0°C, se añaden 9,8 g de borohidruro de sodio en pequeñas porciones. Tras la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en diclorometano y se lava sucesivamente con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se evapora el disolvente a presión reducida para dar 16,69 g de [2-(metiltio)pirimidin-4-il]metanol cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 2,49 (s, 3H); 4,48 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 5,61 (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 M^+ m/z=138 $[M-H_2O]^+$ pico de base

Ejemplo 2: 3-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}-pirimidin-2-il)-1,1-dimetilurea



Fase b: 3-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}-pirimidin-2-il)-1,1-dimetilurea

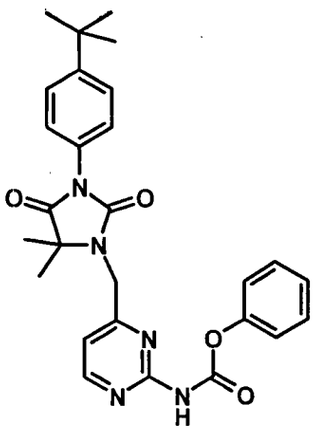
A una solución de 70 mg de fenil-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)carbamato obtenida en la fase a) anterior en 3 ml de tetrahidrofurano se introducen bajo argón, 0,71 ml de una solución de dimetilamina 2M en tetrahidrofurano. Tras una hora de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetonitrilo/metanol (98/1/1 en volúmenes) para dar 20 mg de 3-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)-1,1-dimetil-urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 2,90 (s, 6H); 4,54 (s, 2H); 7,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 9,25 (s, 1H)

Espectro de masas (ES): m/z = 439 $[M+H]^+$ (pico de base)

m/z=437 $[M-H]^-$ (pico de base)

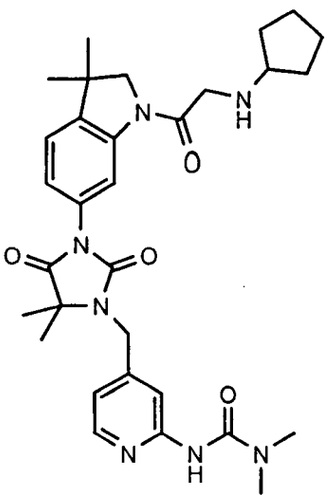
Fase a: Fenil-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)carbamato



A una solución de 100 mg de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase f) del ejemplo 1 en 3 ml de tetrahidrofurano, se añaden a 0°C, 0,034 ml de piridina y 0,045 ml de clorocarbonato de fenilo. La mezcla de reacción se agita 4,5 horas a temperatura ambiente después se diluye con acetato de etilo y se lava 2 veces con 30 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N después 2 veces con 30 ml de agua, 2 veces con 30 ml de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y por último con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (62/38 en volumen) se obtienen 70 mg de fenil-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)carbamato en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES): m/z = 488 $[M+H]^+$ (pico de base)

Ejemplo 3: 3-[4-({3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea



Fase m): 3-[4-({3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea

A una solución de 0,312 g de [2-(6-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]ciclopentilcarbamato de terc-butilo obtenido en la fase l) a continuación en 12 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 0,066 g de N,N-dimetilurea, 0,028 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 0,022 g de acetato de paladio y 0,65 g de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h y después se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 10 ml de dioxano después se añaden 12 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15h. Después de la concentración a presión reducida el residuo se recoge en 40 ml de agua, se neutraliza por adición de bicarbonato de sodio y se extrae con 3 veces 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas, se lavan a continuación con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (90/10 en volumen) para dar 0,08 g de 3-[4-({3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea cuyas características son las siguientes:

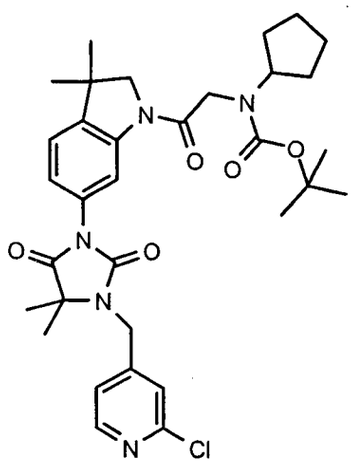
Espectro RMN 1H a 400 MHz: De 1,28 a 1,78 (m, 8H) ; 1,32 (s, 6H); 1,40 (s, 6H); 2,94 (s, 6H); 3,09 (m, 1H); 3,50 (s ancho, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,99 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (s ancho, 1H); 8,05 (s ancho, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,79 (s, 1H).

231

Espectro de masas (ES): m/z = 576 $[M+H]^+$;

m/z=598 $[M+Na]^+$

Fase l): [2-(6-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]ciclopentilcarbamato de terc-butilo



A una solución de 3,3 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase k) más adelante en 60 ml de diclorometano se añaden 1,79 ml de trietilamina seguido de 1,5 g de di-terc-butildicarbonato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h después se lava 3 veces con 25 ml de agua,se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen) para dar 3,9 g de [2-(6{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]ciclo-pentacarbamato de terc-butilo cuyas características son las siguientes:

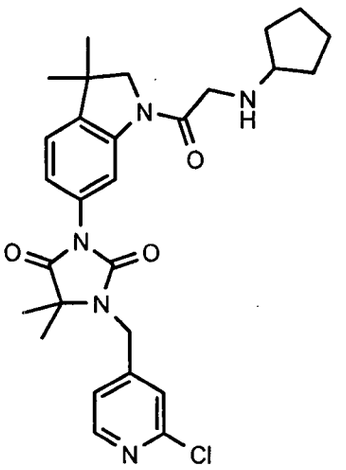
Espectro RMN 1H a 400 MHz: de 1,20 a 1,85 (m, 29H); 3,95 (s ancho, 2H); de 3,98 a 4,45 (m extendido, 3H) ; 4,63 (s, 2H); 7,10 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,45 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,58 (s ancho, 1H); 8,08 (s ancho, 1H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z = 624 $[M+H]^+$;

m/z=646 $[M+Na]^+$

m/z=668 $[M-H]^-$ + HCOOH

Fase k): 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



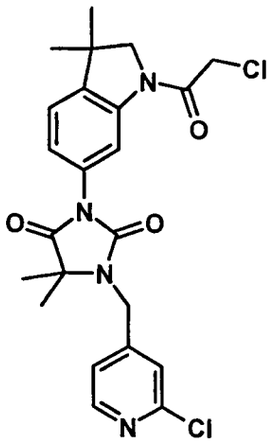
Una solución de 3,423 g de 3-[1-(cloroacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase j) más adelante en 42 ml de ciclopentilamina se calienta a 70°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida y se recoge el residuo en 100 ml de agua y se extrae 3 veces con 60 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas, se lavan a continuación con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen) para dar 3,5 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: de 1,25 a 1,78 (m, 8H); 1,32 (s, 6H); 1,40 (s, 6H); 2,00 (m extendido, 1H); 3,05 (m, 1H); 3,48 (s, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,63 (s, 2H); 7,09 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,45 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,58 (s ancho, 1H); 8,08 (s ancho, 1H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 524 $[M+H]^+$;

m/z=568 $[M-H]^-$ + HCOOH

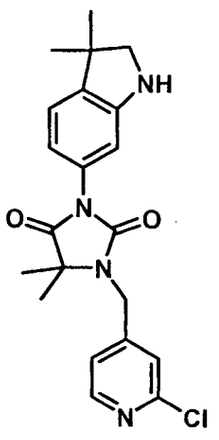
Fase j: 3-[1-(cloroacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



Una solución de 798 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase i) más adelante en 40 ml de dicloro-1,2-etano se introducen 295 µl de diisopropilamina. La solución se enfría a –20°C bajo argón después se añaden gota a gota 226 mg de cloruro de cloroacetilo. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 1,5 horas a 0°C. Después de añadir éter dietílico, el medio se concentra a presión reducida y se obtienen 1,2 g de una mezcla que contiene principalmente 3-[1-(cloroacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en forma de una pasta marrón cuyas características son las siguientes:

R_fCCM sílice = 0,35 [diclorometano/metanol 95/5 en volumen]

Fase i: 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

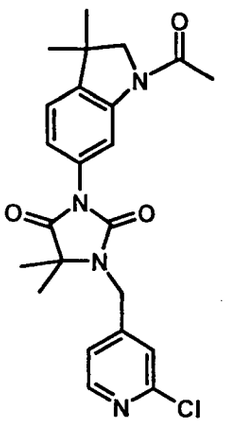


A una solución de 2,65 g de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase h) más adelante en 30 ml de dioxano se añaden 33 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante diecisiete horas y

se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con 30 ml de agua y se vierte sobre una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio, el precipitado formado se filtra, se lava cuatro veces con 10 ml de agua y se seca para dar 2,3 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

LCMS: TR = 6,34 min; m/z = 399 $[M+H]^+$;

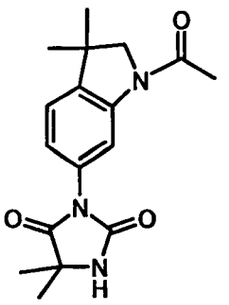
Fase h: 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



A 949 mg de hidruro de sodio, se añaden bajo argón 5 ml de dimetilformamida gota a gota después una solución de 6,8 g de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase g) a continuación en 40 ml de dimetilformamida. La solución obtenida se agita durante 1,5 horas a 25°C después se añaden 5,24 g de 2-cloro-4-clorometil piridina obtenida en la fase b) a continuación . La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se diluye con 300 ml de agua, el sólido formado se filtra, se lava tres veces 20 ml de agua y dos veces con 20 ml de éter dietílico y se seca para dar 8,8 g de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES) : m/z = 441 $[M+H]^+$;

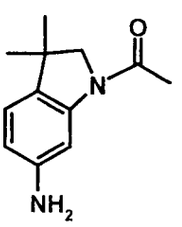
Fase g: 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



Una solución de 6,6 g de 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) y de 460 mg de 1H-imidazol en 50 ml de tetrahidrofurano se agita en argón y se enfría en un baño de hielo a 0°C. A esta solución se añade una suspensión de 6,9 g de 1-acetil-3,3-dimetilindolin-6-amina obtenida en la fase f) a continuación en 50 ml de tetrahidrofurano. Tras una hora de agitación, se añaden 9,5 ml de trietilamina y 5,2 g de clorhidrato de 2-metilalaninato de metilo y la mezcla se agita dos horas a temperatura ambiente después se lleva a reflujo durante 17 horas. Después del regreso a la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con 800 ml de agua, el precipitado formado se filtra, se lava cuatro veces con 25 ml de agua y tres veces con 15 ml de éter dietílico, después se seca para dar 8 g de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

LCMS: TR = 3,19 min; m/z=316 $[M+H]^+$; m/z=314 $[M-H]^-$

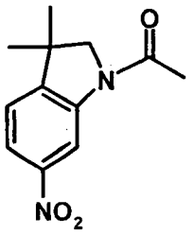
Fase f: 1-acetil-3,3-dimetilindolin-6-amina



En un reactor de hidrogenación se introducen 1,46 g de paladio al 10% sobre carbono, 8,8 g de 1-acetil-3,3-dimetil-6-nitroindolina obtenida en la fase e) a continuación y 110 ml de etanol. Después de la reacción durante una hora y diez minutos bajo 3 bares a una temperatura de 25°C, el medio de reacción se filtra en papel, se concentra a presión reducida para dar 6,9 g de 1-acetil-3,3-dimetilindolin-6-amina en forma de un sólido marrón cuyas características son les siguientes:

LCMS: TR = 1,12 min; m/z = 205 $[M+H]^+$;

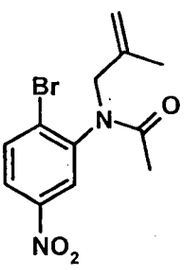
Fase e: 1-acetil-3,3-dimetil-6-nitroindolina



A una solución de 5,2 g de N-(2-bromo-5-nitrofenil)-N-(2-metilprop-2-en-1-il)acetamida obtenida en la fase d) a continuación en 140 ml de dimetilformamida se añaden 2,12 g de cloruro de N,N,N-trietiletanaminio, 1,4 g de formiato de sodio y 3,4 g de acetato de sodio. Después de treinta minutos de agitación bajo argón a temperatura ambiente, se añaden 410 mg de diacetato de paladio y la mezcla se calienta a 80°C durante cinco horas. Después del retorno a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con un litro de agua, el sólido formado se filtra y se lava cuatro veces con 40 ml de agua. El sólido se disuelve a continuación en 200 ml de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio en presencia de 0,5 g de carbón vegetal, se filtra y se concentra a presión reducida para dar 3 g de 1-acetil-3,3-dimetil-6-nitroindolina en forma de un sólido amarillo beige cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (IE): m/z=234 M^+

Fase d: N-(2-bromo-5-nitrofenil)-N-(2-metilprop-2-en-1-il)acetamida

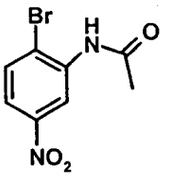


A una suspensión de 1,34 g de hidruro de sodio en 10 ml de dimetilformamida bajo argón se añade gota a gota a 0°C, una solución de 5,8 g de N-(2-bromo-5-nitrofenil)acetamida obtenido en la fase c) a continuación en 90 ml de dimetilformamida y el medio de reacción se agita en esta temperatura durante 1 hora. 3,3 ml de 3-cloro-2-metilprop-1-eno se añaden a continuación, después la mezcla se calienta a 60°C durante 2 horas. Después del retorno a la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con un litro de agua y se extrae cuatro veces con 80 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas, se lavan tres veces con 50 ml de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de

magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo mediante una mezcla de heptano y de acetato de etilo (80/20 en volumen) para dar 5,2 g de N-(2-bromo-5-nitrofenil)-N-(2-metilprop-2-en-1-il)acetamida en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (IE): m/z=312 M^+

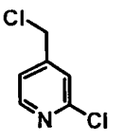
Fase c: N-(2-bromo-5-nitrofenil)acetamida



En un reactor para horno microondas se solubilizan 2,8 g de 2-bromo-5-nitroanilina en 18 ml de anhídrido acético. Después del cierre hermético del reactor y de una hora a 60°C bajo irradiación de microondas, el sólido se filtra, después se lava tres veces con 10 ml de éter dietílico y se seca para dar 3 g de N-(2-bromo-5-nitrofenil)acetamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

LCMS: TR = 3,05 min; m/z=259; 261 $[M+H]^+$ (presencia de un bromo)

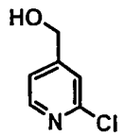
Fase b): 2-cloro-4-clorometil-piridina



A una solución de 11,3 g de 2-cloro-4-hidroximetil-piridina obtenida en la fase a) a continuación en 200 ml de diclorometano se añaden gota a gota 6,896 ml de cloruro de tionilo después 2,1 ml de dimetilformamida, la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, después se añaden gota a gota 50 ml de agua. Se separan las fases y se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar 12,8 g de 2-cloro-4-clorometil-piridina en forma de un líquido ambarino utilizado tal cual sin más purificación.

R_fCCM sílice = 0,44 (eluyente diclorometano).

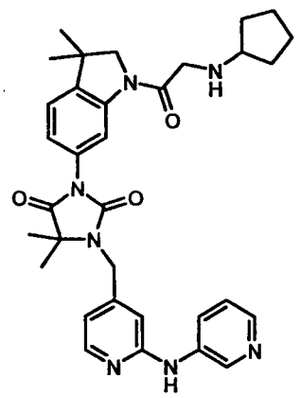
Fase a):2-cloro-4-hidroximetil-piridina



78,78 g de ácido 2-cloroisonicotínico se añaden bajo argón, en porciones, a 300 ml de una solución 2 M de dimetilsulfuro-borano en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 17 horas a temperatura ambiente, después se trata sucesivamente con 20 ml de agua gota a gota y 20 ml de ácido clorhídrico 5 N. Se añaden a continuación 300 ml de acetato de etilo, las fases se separan y la fase orgánica se lava 3 veces con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El filtrado se concentra a continuación a presión reducida para dar 68,6 g de 2-cloro-4-hidroximetil-piridina en forma de un sólido amarillo pálido.

R_fCCM sílice = 0,38 (eluyente diclorometano/metanol 90/10 en volumen).

Ejemplo 4: 3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona



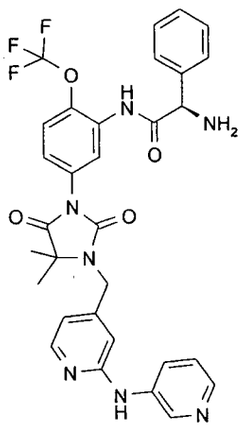
A una solución de 0,312 g de [2-(6-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]ciclopentilcarbamato de terc-butilo obtenido en la fase l) del ejemplo 3 en 12 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 0,094 g de 3-aminopiridina, 0,028 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantfos), 0,022 g de acetato de paladio y 0,65 g de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h, después se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 10 ml de dioxano después se añaden 12 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Después de la concentración a presión reducida el residuo se recoge en 40 ml de agua, se neutraliza por adición de

bicarbonato de sodio y se extrae 3 veces con 25 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas, se lavan a continuación con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se disgrega con éter dietílico y el sólido obtenido se filtra y se seca para dar 0,12 g de 3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz :De 1,28 a 1,78 (m, 8H); 1,32 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 2,10 (m extendido, 1H); 3,06 (m, 1H); 3,48 (s ancho, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,82 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 6,84 (s ancho, 1H); 7,08 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 5,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,08 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,21 (s, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z = 582 $[M+H]^+$;

Ejemplo 5a: (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida



Fase e):(2R)-2-amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida

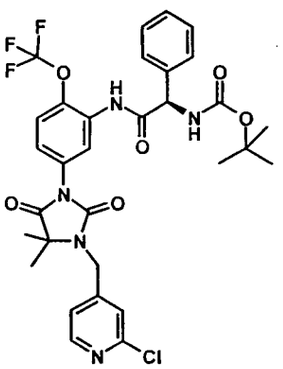
A una solución de 33 mg de (2R)-2-amino-N-[5-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida, fase d) a continuación, en 1 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 7 mg de 3-aminopiridina, 3 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 1,1 mg de acetato de paladio y 61 mg de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 1h, se filtra, se lava 2 veces con 10 ml de dioxano después el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge

en 1 ml de dioxano después se añade 1 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y la mezcla de reacción se agita a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trata a continuación con 30 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas, se lavan a continuación con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para dar 12 mg de (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,42 (s, 6H); 4,54 (s, 2H); 4,62 (s, 1H); 6,82 (m, 2H); de 7,22 a 7,38 (m, 5H); 7,42 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,60 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); 8,07 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,19 (ddd, J = 1,5 – 2,5 y 8,5 Hz, 1H) ; 8,27 (s, 1H); 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,17 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z=620 $[M+H]^+$; m/z=1261 $[2M+Na]^+$

Fase d): (2R)-2-amino-N-[5-3-[(2-cloropiridin-4-il}metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida



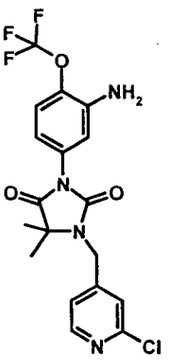
A una solución de 0,6 g de D-N-Boc-fenilglicina en 12 ml de dimetilformamida se añaden 0,74 g de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniuo (TBTU). Después de la agitación durante 5 minutos se añaden sucesivamente 0,837 ml de trietilamina y 0,86 g de 3-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase c) a continuación. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 15 horas, después se vierte en 100 ml de agua. La fase orgánica se extrae 3 veces con 70 ml de acetato de etilo y las fases reunidas se lavan con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran

y se evaporan.El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (70/30 en volumen) para dar 220 g de (2R)-(2-amino-N-[5-(3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,40 (s, 15H); 4,62 (s, 2H); 5,53 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,25 a 7,41 (m, 4H); 7,46 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); de 7,48 a 7,56 (m, 4H); 7,59 (s ancho, 1H); 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,0 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 662 $[M+H]^+$;

Fase c): 3-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

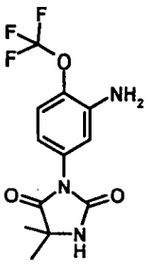


A una solución de 4,9 g de 3-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) a continuación en 200 ml de dimetilformamida se añaden bajo argón 0,68 g de hidruro de sodio al 60% y la agitación se continúa 20 minutos a temperatura ambiente. En esta solución se añaden 2,85 g de 2-cloro-4-clorometil piridina obtenida en la fase b) del ejemplo 3 en solución en 20 ml de dimetilformamida, la mezcla de reacción se calienta a continuación a 70°C durante 3,5 horas, después se vierte en 500 ml de agua helada y se extrae 3 veces con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. Se recoge el residuo en 500 ml de éter dietílico, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, de filtre y se concentra al vació para dar 6,8 g de 3-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,39 (s, 6H); 4,62 (s, 2H); 5,59 (s, 2H); 6,62 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,20 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,43 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,56 (s ancho, 1H); 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 429 $[M+H]^+$;

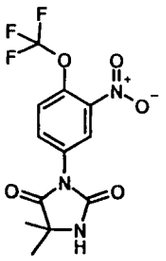
Etapa b): 3-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



A una suspensión de 6 g de 5,5-dimetil-3-[3-nitro-4-(trifluorometoxi)-fenil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) a continuación en 180 ml de ácido clorhídrico concentrado se añaden, por porción, 33 g de cinc en polvo. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 5 horas después se enfría temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de 500 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. Una solución de hidróxido de sodio 5 N se añade a continuación hasta pH 8, después el sólido formado se filtra sobre celite y se lava el sólido con acetato de etilo. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar 4,96 g de 3-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en forma de un polvo beige.

R_fCCM sílice = 0,18 [diclorometano/metanol 95/5 en volumen]

Fase a) : 5,5-dimetil-3-[3-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]imidazolidina-2,4-diona



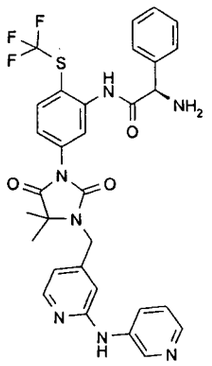
A una solución de 15 ml de triclorometil cloroformato (difosgeno) en 500 ml de tolueno se añaden 3 g de negro 3S. A esta suspensión enfriada a –20°C se añaden 20 g de 3-nitro-4-trifluorometoxi anilina en solución en 400 ml de tolueno. Se calienta la mezcla de reacción progresivamente a temperatura ambiente, después se lleva a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añade una suspensión de 18 g de clorhidrato de éster etílico de dimetilglicina en 150 ml de tolueno, seguido de 66 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 horas. Después de la filtración en celite, el filtrado se

concentra a presión reducida y se recoge el residuo en 500 ml de diclorometano, se lava 3 veces con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se disgrega a continuación en éter dietílico y el sólido formado se filtra y se seca para dar 7,8 g de 5,5-dimetil-3-[3-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]-imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 300 MHz: 1,42 (s, 6H); 7,90 (qd, J = 1,0 et 9,0 Hz, 1H); 8,00 (dd, J = 3,0 y 9,0 Hz, 1H); 8,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,75 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z=332: $[M-H]^-$

Ejemplo 5b: (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)-2-[(trifluorometil)tio]fenil}-2-fenilacetamida



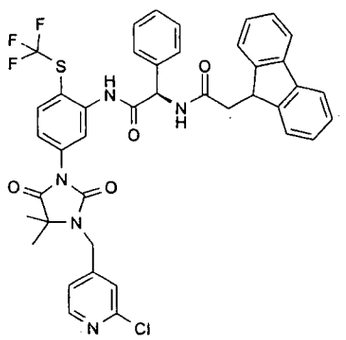
Fase f): (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)-2-[(trifluorometil)tio]fenil}-2-fenilacetamida. A una solución 33 mg de (2R)-N-(5-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-[(trifluorometil)tio]fenil)-2-[(9H-fluoren-9-ilacetil)amino]-2-fenilacetamida obtenida en la fase e) a continuación en 1 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 14 mg de 3-aminopiridina, 3 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis (difenilfosfina) (Xantphos), 1,1 mg de acetato de paladio y 61 mg de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 3h, se filtra, se lava 2 veces con 10 ml de dioxano, después el filtrado se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para dar 5 mg de (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)tio]fenil]-2-fenilacetamida cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,42 (s, 6H); 4,54 (s, 2H); 4,59 (s, 1H); 5,67 (m muy extendido, 2H); 6,82 (m, 2H); de 7,22 a 7,31 (m, 2H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,40 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,43 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,89 (d, J = 8,5 Hz,

1H); 8,08 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 8,12 (m, 1H); 8,20 (ddd, J = 1,5 – 2,5 y 8,5 Hz, 1H) ; 8,33 (s ancho, 1H); 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,18 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z=636 $[M+H]^+$; m/z=634 $[M-H]^-$

Fase e): (2R)-N-(5-{3-[(2-cloropirin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-[(trifluorometil)tio]fenil-2-[(9H-fluoren-9-ilacetil)amino]-2-fenilacetamida



A una solución de 210 mg de 3-{3-amino-4-[(trifluorometil)tio]fenil}-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase d) a continuación y de 183 mg de D-N-FMOC-fenilglicina en 4,5 ml de dicloro-1,2-etano calentado a 95°C se añaden sucesivamente 2 gotas de dimetilformamida y 72 µl de cloruro de tionilo. Se continúa el calentamiento 2,5 horas, después se concentra el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con mezcla de diclorometano y de metanol (98/2 en volumen). el residuo amarillo obtenido se purifica de nuevo por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para dar 145 mg de (2R)-N-(5-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-[(trifluorometil)tio]fenil)-2-[(9H-fluoren-9-ilacetil)amino]-2-fenilacetamida cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,40 (s, 6H); de 4,19 a 4,32 (m, 3H); 4,64 (s, 2H); 5,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,22 a 7,51 (m, 10H); 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,78 (m ancho, 2H); de 7,80 a 7,92 (m, 3H); 8,30 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,3 (s, 1H).

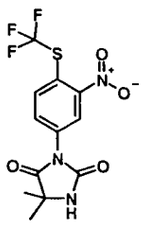
Espectro de masas (ES) : m/z=800 $[M+H]^+$; m/z= 798 $[M-H]^-$

Fase d): 3-{3-amino-4-(trifluorometil)tio]fenil}-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

ambiente y se vierte sobre una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Una solución de hidróxido de sodio 5 N se añade a continuación hasta pH 8, después el sólido formado se filtra sobre celite y se lava el sólido con acetato de etilo. Se separan las fases y la fase acuosa se lava con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/5 en volumen) para dar 400 mg de 3-(3-amino-4-[(trifluorometil)tio]fenil}-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,39 (s, 6H); 5,98 (s, 2H); 6,62 (dd, J = 2,5 y 8,0 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,44 (d, J 8,0 Hz, 1H); 8,56 (s ancho, 1H).

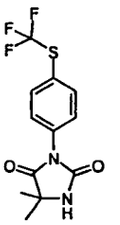
Etapa b): 5,5-dimetil-3-{3-nitro-4-(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidina-2,4-diona



A una solución de 3,8 g de 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) a continuación en 7 ml de ácido sulfúrico concentrado se añade gota a gota a –5°C una mezcla de ácido nítrico (0,75 ml) en 3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de la agitación durante 4 horas 0°C (baño de hielo) la mezcla se vierte sobre 150 g de hielo y el pH se sube a 10 mediante adición de amoniaco concentrado. La fase acuosa se extrae a continuación 2 veces con 150 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/5 en volumen) para dar 1,8 mg de 5,5-dimetil-3-{3-nitro-4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,41 (s, 6H); 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,71 (s ancho, 1H).

Fase a) : 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidina-2,4-diona



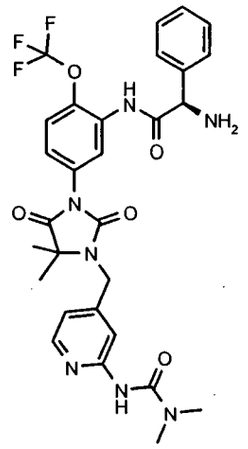
A una solución de 8,5 ml cloroformato de triclorometilo (difosgeno) en 250 ml de tolueno se añaden 1,8 g de negro 3S. A esta suspensión enfriada a –20°C se añaden 10 g de 4-trifluorometiltio anilina en solución en 160 ml de tolueno. Se calienta la mezcla de reacción progresivamente a temperatura ambiente, después se lleva a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añade una suspensión de 9,4 g de clorhidrato del éster etílico de dimetilglicina en 90 ml de tolueno, seguido de 38 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 horas. Después de la filtración en celite, el filtrado se concentra a presión reducida y se recoge el residuo en 200 ml de diclorometano, se lava 3 veces con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se disgrega a continuación en éter dietílico y el sólido formado se filtra y se seca para dar 12 g de 5,5-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,40 (s, 6H); 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,65 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (IE): m/z = 304 $[M]^+$;

m/z=219 $[M]^+$ - $CONHCH(CH_3)_2$; m/z=150 $[219]^+$ -CF_3

Ejemplo 6a : (2R)-2-amino-N-{5-[3-(2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-(trifluorometoxi)fenil}-2-fenilacetamida

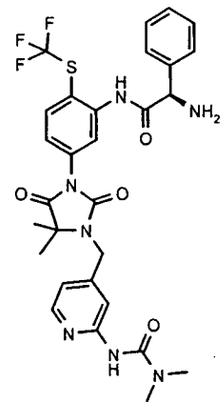


A una solución de 150 mg de (2R)-2-amino-N-[5-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida obtenida en la fase d) del ejemplo 5a en 10 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 30 mg de N,N-dimetilurea, 13 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 5 mg de acetato de paladio y 280 mg de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h, después se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 10 ml de dioxano, después se añaden 5 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y la mezcla de reacción se agita a 40°C durante 1 h. Tras la concentración a presión reducida se purifica el residuo por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para dar 45 mg de (2R)-2-amino-N-{5[3-(2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil}-2-fenilacetamida cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,39 (s, 6H); 2,92 (s, 6H); 4,56 (s, 2H); 4,62 (s, 1H); 6,98 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); de 7,23 a 7,38 (m, 4H); 7,42 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); 7,82 (s ancho, 1H); 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,79 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z=612 $[M-H]^-$; m/z = 614 $[M+H]^+$;

Ejemplo 6b: (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-[(trifluorometil)tio]fenil}-2-fenilacetamida

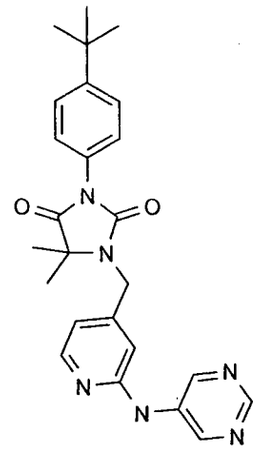


El producto se prepara como en el ejemplo 5b sustituyendo la 3-aminopiridina por la N,N-dimetil urea para dar la (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(dimetilcarbamoil)-amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-[(trifluorometil)tio]-fenil}-2-fenilacetamida cuyas características son las siguientes:

LCMS: TR = 3,09 min; m/z=609 $[M+H]^+$; m/z=607 $[M-H]^-$

Ejemplo 7: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidina-2,4-diona

Fase d: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidina-2,4-diona



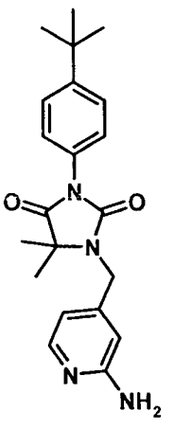
A una solución de 200 mg de clorhidrato de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase c) a continuación en 5 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón 11,1 mg de diacetato de paladio, 29 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina)(xantphos), 777 mg de carbonato de cesio y 86,8 mg de 5-bromopirimidina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 h, después se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con

una mezcla de diclorometano, metanol y amoniaco (95/4/1 en volumen) para dar 135 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona en forma de un sólido blanco desvaído cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 4,58 (s, 2H); 6,88 (s ancho, 1H); 6,90 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,36 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,52 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,13 (s, 2H); 9,44 (s, 1H)

Espectro de masas (ES) : m/z = 445 $[M+H]^+$ (pico de base)

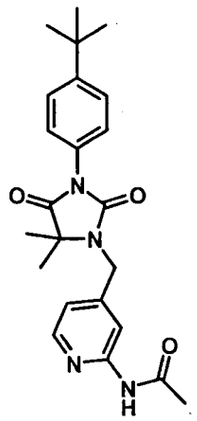
Fase c: Clorhidrato de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona



A una solución de 1,8 g de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)acetamida obtenida en la fase b) a continuación en 40 ml de dioxano se añaden 20,8 ml de una solución de ácido clorhídrico 1N. La mezcla se calienta a 75°C durante seis horas, después se añaden 42 ml de la solución de ácido clorhídrico 1N y la agitación se mantiene durante treintaiseis horas a la misma temperatura. La solución se concentra a continuación a presión reducida para dar 1,4 g de clorhidrato de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes:

LCMS: TR = 3,25 min ; m/z=367 $[M+H]^+$ -HCl

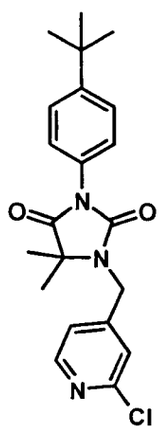
Fase b: N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)acetamida



A una solución de 400 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase a) a continuación en 12 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón 23,3 mg de diacetato de paladio, 72 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina)[xantphos], 1,18 mg de carbonato de cesio y 153 mg de acetamida. Después de una hora de calentamiento a una temperatura próxima a 90°C y cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de óxido de dietilo/acetato de etilo (gradiente hasta 100% de acetato de etilo), se obtienen 370 mg de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)acetamida en forma de cristales blancos cuyas características son las siguientes:

LCMS: TR = 3,95 min ; m/z = 409 $[M+H]^+$;

Fase a: 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

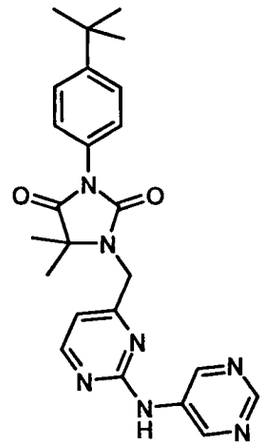


A una suspensión de 1,1 g de hidruro de sodio en 40 ml de dimetilformamida en argón se añaden sucesivamente 4,9 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase c) del ejemplo 1 y 4,55 g de 2-

cloro-4-(clorometil)piridina. La mezcla de reacción se agita durante 48 h a temperatura ambiente, después de diluye con 260 ml de agua. El sólido formado se filtra, se enjuaga con éter diisopropílico y se seca para dar 4,61 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES) : m/z=386 $[M+H]^+$; m/z=430 [M-H+HCOOH]-

Ejemplo 8: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona



A une solución de 150 mg de 1-[(2-aminopirimidin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase f) del ejemplo 1 en 10 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 18 mg de diacetato de paladio, 56 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina)(Xantphos), 505 mg de carbonato de cesio y 129 mg de 5-bromopiridina. La mezcla de reacción se calienta a 90ºC durante 8 h, después se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (96/2/2 en volumen) para dar 45 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona en forma de cristales blancos cuyas características son las siguientes:

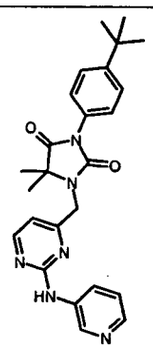
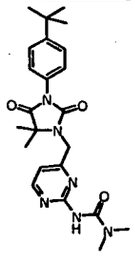
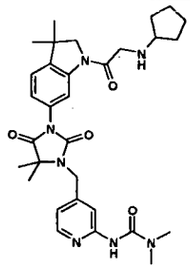
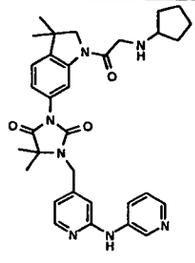
Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 4,63 (s, 2H); 7,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,39 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 8,78 (s, 1H); 9,19 (s, 2H); 10,0 (s, 1H)

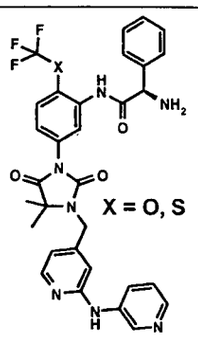
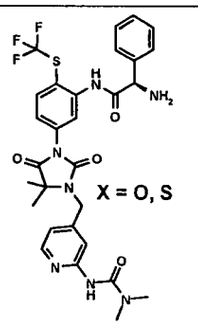
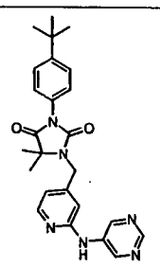
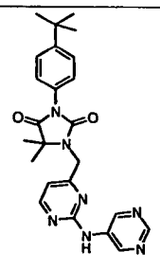
Espectro de masas (ES) : m/z=446 $[M+H]^+$ (pico de base);

m/z=444 $[M-H]^-$ (pico de base)

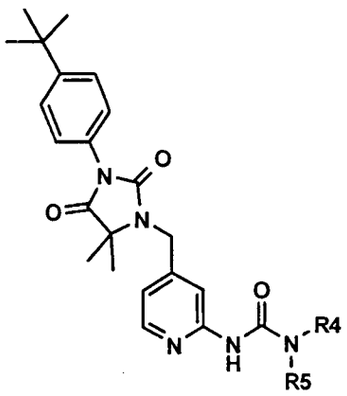
252

Los ejemplos 2 a 8 cuyas denominaciones y estructuras se describen a continuación, se preparan como se indica en los esquemas generales anteriormente en el ejemplo 1.

Estructura	Denominación
 ej. 1	3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-1-[2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona
 ej. 2	3-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)-1,1-dimetilurea
 ej. 3	3-[4-({3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)-piridin-2-il]-1,1-dimetilurea
 ej. 4	3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidina-2,4-diona

 ej. 5	Ej. 5a X=O (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida Ej. 5b X=S (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)-2-[(trifluorometil)tio]fenil}-2-fenilacetamida
 ej. 6	Ej. 6a X=O (2R)-2-amino-N-{5-[3-(2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-(trifluorometoxi)fenil}-2-fenilacetamida Ej. 6b X=S (2R)-2-amino-N-{5-[3-({2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-[(trifluorometil)tio]fenil}-2-fenilacetamida
 ej. 7	3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona
 ej. 8	3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona

La presente invención comprende principalmente los productos de fórmula (I) que pertenecen a la fórmula (Ia) siguiente:

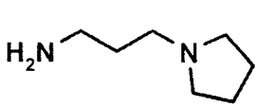


(Ia)

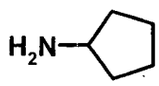
en la que NR_4R_5 tiene el significado indicado anteriormente.

Los productos de fórmula (Ia) pueden prepararse principalmente como se indica en el Esquema general 2 (compuestos P y M).

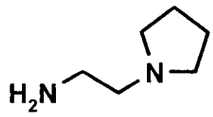
Ejemplos de productos que tienen diferentes radicales NR_4R_5 según la presente invención se indican a continuación: estos productos forman parte de la invención.



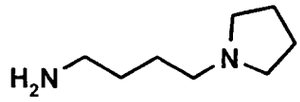
ex 9



ex 10

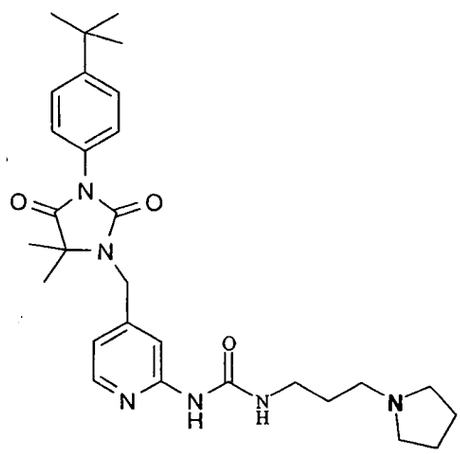


ex 11



ex 12

Ejemplo 9: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea



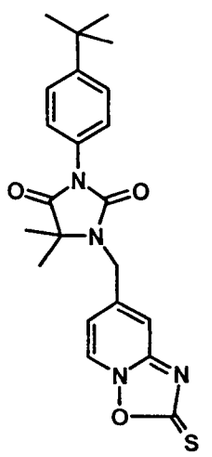
Fase c: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea

A una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) a continuación en 2 ml sulfóxido de dimetilo se añaden 120 mg de 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina. La solución se agita a una temperatura de 100°C durante una hora y cuarenta minutos. Después del retorno a una temperatura próxima a 20°C, el medio de reacción se diluye con agua, se filtra la suspensión y se purifica el precipitado por cromatografía en columna de sílice eluyente con una mezcla de diclorometano/metanol/amoniaco acuoso al 28% (gradiente de 100/0 a 75/20/5 en volumen). Se obtiene 18,5 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea bajo forma de un polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); de 1,57 a 1,70 (m, 6H); 2,41 (m, 6H); 3,21 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,92 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s ancho, 1H); 7,34 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,27 (m ancho, 1H); 9,13 (s, 1H)

Espectro de masas (ES) : m/z=521 $[M+H]^+$ (pico de base); m/z=519 $[M-H]^-$ (pico de base)

Fase b: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a](piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona



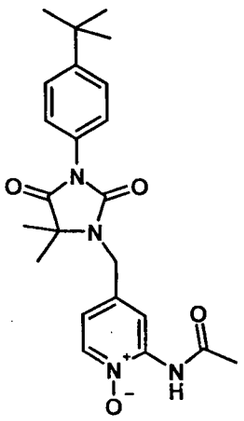
A una solución de 240 mg de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}-1-oxidopiridin-2-il)acetamida obtenida en la fase a) a continuación en 6 ml de etanol se añaden 109 mg de bicarbonato de sodio y 75 mg de dicloruro de tiocarbonilo. Tras dos horas y treinta minutos de agitación, el sólido

256

en suspensión se filtra, se lava con etanol y se seca. Se obtienen 220 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-1,2,4-il]oxodiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona bajo forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES) : m/z=425 $[M+H]^+$; m/z=423 $[M-H]^-$

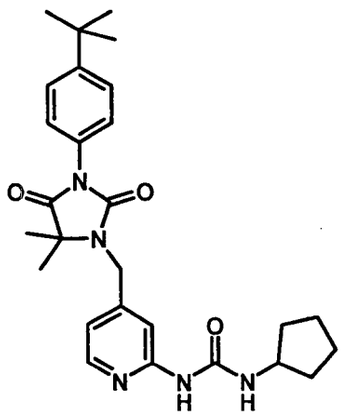
Fase a: N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}-1-oxidopiridin-2-il)acetamida



A una solución de 370 mg de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)acetamida obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 20 ml de diclorometano se añaden bajo argón y en agitación 704 mg de ácido 3-clorobencenocarboperóxido. Después de una hora y treinta minutos de agitación a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 156 mg de ácido 3-clorobencenocarboperóxido. La solución se agita durante la noche, después se diluye con diclorometano, se lava tres veces con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol/amoniaco acuoso al 28% (gradiente de 100/0 a 90/9/1 en volumen) se obtienen 280 mg de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-il]metil}-1-oxipiridin-2-il)acetamida en forma de una cera amarilla cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES) : m/z=425 $[M+H]^+$; m/z=423 $[M-H]^-$

Ejemplo 10: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-ciclopentilurea



Puede prepararse como en la fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 2 ml de sulfóxido de dimetilo y de 60 mg de ciclopentanoamina. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de óxido de dietilo/acetato de etilo (gradiente de 100/0 a 0/100 en volumen) se obtienen 33 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-ciclopentilurea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,40 (m enmascarado, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,36 (s ancho, 1H); 7,51 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,18 (m ancho, 1H); 9,09 (s, 1H)

Espectro de masas (ES) : m/z=478 $[M+H]^+$ (pico de base); m/z=476 $[M-H]^-$

Ejemplo 11: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}-piridin-2-il)-3-(2-pirrolidin-1-iletil)urea

Puede prepararse como en a fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 2 ml de dioxano y de 32,3 mg de 2-pirrolidin-1-iletanamina. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol/amoniaco acuoso al 28% (95/4/1 en volumen) se obtienen 42,4 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(2-pirrolidin-1-iletil)urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,32 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,69 (m, 4H); 2,47 (m parcialmente enmascarado, 4H); 2,52 (t parcialmente enmascarado, J = 6,5 Hz, 2H);

3,27 (c parcialmente enmascarado, J = 6,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,35 (s ancho, 1H); 7,51 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,24 (m ancho, 1H); 9,17 (s ancho, 1H).

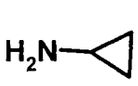
Espectro de masas (ES) : m/z = 507 $[M+H]^+$;

Ejemplo 12: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(3-pirrolidin-1-ilbutil)urea

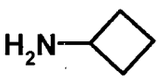
Puede prepararse como en a fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 2 ml de dioxano y de 40,2 mg de 4-pirrolidin-1-ilbutan-1-amina. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol/amoniaco acuoso al 28% (95/4/1 en volumen) se obtienen 60,2 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(4-pirrolidin-1-ilbutil)urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,32 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,48 (m, 4H); 1,65 (m, 4H); 2,38 (m, 6H); 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,92 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,31 (s ancho, 1H); 7,34 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,25 (m ancho, 1H); 9,12 (s ancho, 1H).

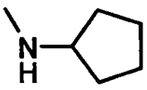
Espectro de masas (ES) : m/z = 535 $[M+H]^+$ (pico de base); m/z = 533 $[M-H]^-$



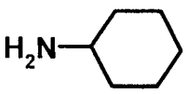
ex 13



ex 14



ex 15



ex 16

Ejemplo 13: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-ciclopropilurea

Puede prepararse como en la fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 200 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 4 ml de etanol y de 32,3 mg de ciclopropanoamina. Después de una hora de calentamiento a una temperatura de 50°C y cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (gradiente 100/0 a 0/100 en volumen), se obtienen 76,1 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-ciclopropilurea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 0,44 (m, 2H); 066 (m, 2H,) ; 1,31 (s, 9H). 1,40 (s, 6H); 2,60 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,92 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,36 (s ancho, 1H); 7,52 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,24 (m ancho, 1H); 9,09 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 450 $[M+H]^+$ (pico de base)

Ejemplo 14: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-ciclobutilurea

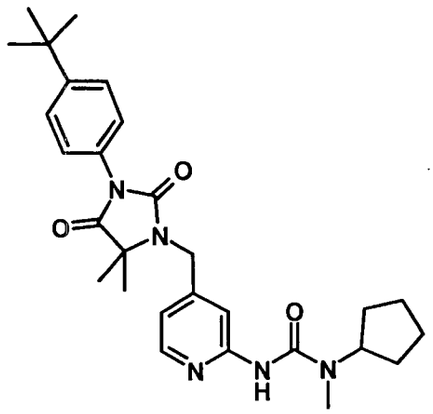
Puede prepararse como en la fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 200 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 4 ml de dioxano y de 40,2 mg de ciclobutanoamina. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (gradiente de 100/0 a 0/100 en volumen) se obtienen 112,6 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-ciclobutilurea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,65 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,24 (m, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,92 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,35 (s ancho, 1H); 7,52 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,37 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 9,07 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z=464 $[M+H]^+$ (pico de base); m/z = 462 $[M-H]^-$ (pico de base)

260

Ejemplo 15: 3-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-1-ciclopentil-1-metilurea



Fase b) : 3-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-1-ciclopentil-1-metilurea

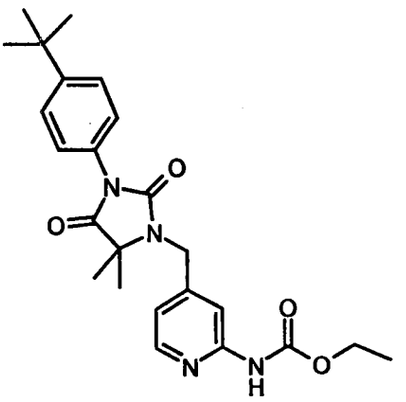
A una solución de 0,16 g de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)carbamato de etilo obtenido en la fase a) a continuación en 2 ml de tetrahidrofurano se añaden sucesivamente 0,368 ml de N-metilciclopentilamina y 0,512 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta al microondas a 130°C durante 3 horas y luego se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y de ciclohexano (60/40 en volumen) para dar 0,048 g de 3-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-1-ciclopentil-1-metilurea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); de 1,42 a 1,79 (m, 8H); 2,82 (s, 3H); 4,58 (s, 2H); 4,60 (m, 1H); 6,98 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (s ancho, 1H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,72 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 492 $[M+H]^+$;

Fase a) : (4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)carbamato de etilo

261



A una solución de 3,5 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase a) del ejemplo 7 en 90 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 406 mg de diacetato de paladio, 1,1 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina)[xantphos], 12,9 g de carbonato de cesio y 1,86 g de carbamato de etilo. La mezcla de reacción se calienta a 105°C durante 7 horas, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (60/40 en volumen) para dar 1,8 g de (4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)carbamato de etilo cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 300 MHz: 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 4,14 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,60 (s ancho, 2H); 7,07 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (s ancho, 1H); 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,05 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 439 $[M+H]^+$; m/z = 437 $[M+H]^+$;

Ejemplo 16: 1-(4-{[3-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-ciclohexilurea

Puede prepararse como en la fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 200 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 4 ml de etanol y de 56 mg de ciclohexanamina. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (gradiente de 100/0 a 0/100 en volumen) se obtienen 92 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-ciclohexilurea en forma de un polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

262

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: De 1,14 a 1,44 (m, 5H) ; 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,53 (m, 1H); 1,66 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 3,56 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,33 (s ancho, 1H); 7,34 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,20 (m extendido, 1H); 9,06 (s, 1H)

Espectro de masas (ES) : m/z = 492 $[M+H]^+$ (pico de base)

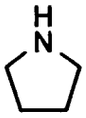
m/z = 490 $[M-H]^-$ (pico de base)



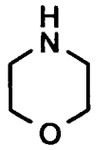
ex 17



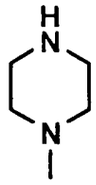
ex 18



ex 19



ex 20



ex 21

Ejemplo 17: N-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)aziridina-1-carboxamida

Ejemplo 18: N-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)azetidina-1-carboxamida

Puede prepararse como en la fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 200 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 4 ml de dioxano y de 32,3 mg de azetidina. Después de cuarentaicinco minutos de calentamiento a una temperatura de 80°C y purificación por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico), se obtienen 29 mg de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)azetidina-1-carboxamida en forme de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,32 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,15 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 4,57 (s, 2H); 6,97 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,94 (s ancho, 1H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H)

Espectro de masas (ES) : m/z = 450 $[M+H]^+$ (pico de base)

Ejemplo 19: N-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxamida

Puede prepararse como en la fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 200 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 4 ml de dioxano y de 40,2 mg de pirrolidina. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (gradiente de 100/0 a 0/100 en volumen) se obtienen 64,3 mg de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxamida en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,84 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 4,58 (s, 2H); 6,98 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,93 (s ancho, 1H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,59 (s, 1H)

Espectro de masas (ES) : m/z = 464 $[M+H]^+$ (pico de base)

Ejemplo 20: N-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)morfolina-4-carboxamida

Puede prepararse como en la fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 150 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 3 ml de dioxano y de 36,9 mg de morfolina. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (gradiente de 100/0 a 0/100 en volumen) se obtienen 74 mg de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)morfolina-4-carboxamida en forma de una cera amarilla cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 1,32 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); 3,45 (m, 4H); 3,59 (m, 4H); 4,58 (s, 2H); 7,00 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,84 (s ancho, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,17 (s, 1H)

Espectro de masas (ES) : m/z = 480 $[M+H]^+$ (pico de base)

Ejemplo 21: N-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-4metilpiperazina-1-carboxamida

Una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9 en 2 ml de dioxano y de 31 µl de N-metilpiperazina se calienta en el

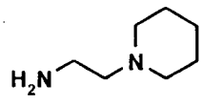
microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para dar 94 mg de N-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,30 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,19 (s, 3H); 2,29 (m, 4H); 3,46 (m, 4H); 4,58 (s, 2H); 6,99 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,81 (s ancho, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,13 (s ancho, 1H).

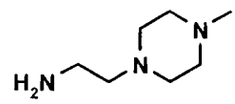
Espectro de masas (ES) : m/z = 493 $[M+H]^+$;

m/z = 267,6 $[M + CH_3CN + H]^{2+} / 2$ pico de base

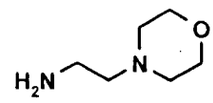
m/z = 247 $[M + 2H]^{2+} / 2$



ex 22



ex 23



ex 24

Ejemplo 22: 1-(4-{[3-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(2-piperidin-1-iletil)urea

Una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase b) del ejemplo 9 en 2 ml de dioxano y de 36 µl de 1-(2-aminoetil)piperidina se calienta en el microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para dar 75 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(2-piperidin-1-iletil)urea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (m, 8H); 1,52 (m, 4H); 2,44 (m, 6H); 3,27 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,29 (s ancho, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,43 (m ancho, 1H); 9,23 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 521 $[M+H]^+$; m/z = 281 $[M + CH_3CN + H)^{2+} / 2$; m/z = 261 $[M + 2H)^{2+} / 2$ pico de base

Ejemplo 23: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]urea

Una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9 en 2 ml de dioxano y de 48 µl de 1-(2-aminoetil)-4-metilpiperazina se calienta en el microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente (100/0 a 75/25 en volumen) de diclorometano y de metanol/amoniaco (6/1 en volumen) para dar 75 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]urea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); de 2,25 a 2,45 (m, 10H); de 3,35 a 3,45 (m enmascarado, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,92 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,28 (s ancho, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,47 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 9,22 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z = 536 $[M+H]^+$; m/z = 480 $[M - tBu + 2H]^+$ pico de base

Ejemplo 24: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

Una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase b) del ejemplo 9 en 2 ml de dioxano y de 37 µl de 1-(2-aminoetil)morfolina se calienta en el microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente (100/0 a 75/25 en volumen) de diclorometano y de metanol/amoniaco (6/1 en volumen) para dar 77 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea cuyas características son las siguientes:

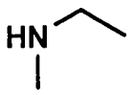
Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,40 (m, 6H); de 3,35 a 3,45 (m enmascarado, 2H); 3,60 (m, 4H); 4,56 (s, 2H); 6,93 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,29 (s ancho, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,48 (m ancho, 1H); 9,22 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) m/z = 523 $[M + H]^+$.

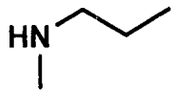
m/z = 282,6 $[M + CH_3CN + H]^{2+} / 2$ pico de base

266

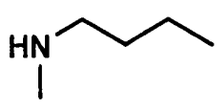
m/z = 262 $[M + 2H]^{2+}$ / 2



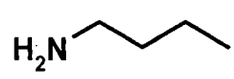
ex 25



ex 26



ex 27



ex 28

Ejemplo 25: 3-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-1-etil-1-metilurea

Una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9 en 2 ml de dioxano y de 24 µl de N-etil-N-metilamina se calienta en el microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y de acetato de etilo (gradiente 40/60 a0/100 en volumen) después por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para dar 12 mg de 3-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-1-metilurea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,93 (s, 3H); de 3,35 a 3,45 (m enmascarado, 2H); 4,59 (s, 2H); 6,99 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (s ancho, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,71 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z = 452 $[M+H]^+$pico de base

Ejemplo 26: 3-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-1-metil-1-propilurea

Una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9 en 2 ml de dioxano y de 29 µl de N-metil-N-propilamina se calienta en el microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (40/60 en volumen) para dar 61 mg de 3-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)-1-metil-1-propilurea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz:

0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,31 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); 1,52 (m, 2H); 2,94 (s, 3H); de 3,25 a 3,35 (m enmascarado, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,98 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (s ancho, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,72 (s ancho, 1H).

ES m/z = 466 $[M+H]^+$ pico de base

Ejemplo 27: 1-butil-3-(4-{[3-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-1-metilurea

Puede prepararse como en la fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 150 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 3 ml de dioxano y de 36,9 mg de N-metilbutan-1-amina. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (gradiente de 100/0 a 0/100 en volumen) se obtienen 77,8 mg de 1-butil-3-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-1-metilurea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,26 (m, 2H); 1,31 (s, 9H); 1,39 (s, 6H); 1,48 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,32 (t parcialmente enmascarado, J = 7,5 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,98 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (s ancho, 1H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,70 (s, 1H)

Espectro de masas (ES) : m/z = 480 $[M+H]^+$ (pico de base)

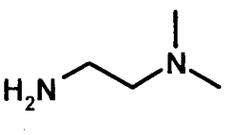
Ejemplo 28: 1-butil-3-(4-{[3-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}-piridin-2-il)urea

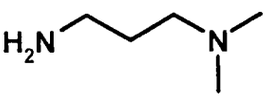
Puede prepararse como en la fase c) del ejemplo 9 pero a partir de 200 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9, de 4 ml de dioxano y de 41,3 mg de N-butan-1-amina. Tras la cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (gradiente de 100/0 a 0/100 en volumen) se obtienen 150,7 mg de 1-butil-3-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

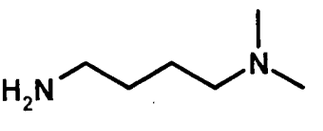
Espectro de RMN 1H a 400 MHz: 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,31 (s, 9H); 1,33 (m, 2H); 1,40 (s, 6H); 1,45 (m, 2H); 3,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 y

5,5 Hz, 1H); 7,31 (s ancho, 1H); 7,34 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,24 (m ancho, 1H); 9,12 (s, 1H)

Espectro de masas (ES) : m/z = 466 $[M+H]^+$ (pico de base)







ex 29 ex 30 ex 31

Ejemplo 29: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-il]metil}piridin-2-il)-3-[2-(dimetilamino)etil]urea

Una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9 en 2 ml de dioxano y de 35 µl de N,N-dimetil-1,3-etilendiamina se calienta en el microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente (100/0 a 75/25 en volumen) de diclorometano y de metanol/amoniaco (6/1 en volumen) para dar 72 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-[(2-(dimetilamino)etil]urea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,19 (s, 6H); 2,38 (m, 2H); 3,35 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,34 (m, 3H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,19 (m ancho, 1H); 9,19 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z = 481 $[M+H]^+$ pico de base

Ejemplo 30: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-il]metil}piridin-2-il)-3-[3-(dimetilamino)propil]urea

Una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidine-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9 en 2 ml de dioxano y de 35 µl de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina se calienta en el microondas a 130°C durante 15 minutos. Le mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo purificado por cromatografía en columna de sílice eluyente con una mezcla de diclorometano/metanol/amoniaco (75/23/2 en volumen) para dar 72 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-

dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-[3-(dimetilamino)propil]urea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,60 (m, 2H); 2,16 (s, 6H); 2,29 (m, 2H); 3,19 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 4,57 (s, 2H); 6,91 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,29 (s ancho, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,33 (m ancho, 1H); 9,17 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z = 495 $[M+H]^+$ pico de base

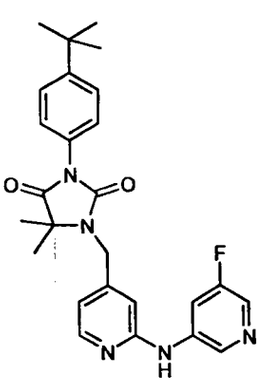
Ejemplo 31: 1-(4-{[4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-il]metil}piridin-2-il)-3-[4-(dimetilamino)butil]urea

Una solución de 100 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidine-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9 en 2 ml de dioxano y de 35 µl de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina se calienta en el microondas a 130°C durante 15 minutos. Le mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo purificado por cromatografía en columna de sílice eluyente con una mezcla de diclorometano/metanol/amoniaco (75/23/2 en volumen) para dar 77 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-[4-(dimetilamino)butil]urea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 1,45 (m, 4H); 2,13 (s, 6H); 2,25 (m, 2H); 3,17 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,91 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,30 (s ancho, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,28 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 9,14 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z = 509 $[M+H]^+$ pico de base

Ejemplo 31A : 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

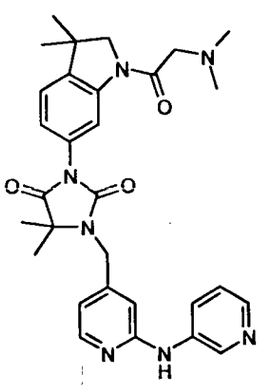


A una solución de 200 mg de clorhidrato de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase c) del ejemplo 7 en 5 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón 11,1 mg de diacetato de paladio, 29 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (xantphos), 777 mg de carbonato de cesio et 96 mg de 5-bromo-3-fluoropirimidina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h, después se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona (70/30 en volumen) para dar 210 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 4,59 (s, 2H); 6,90 (m, 2H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,40 (td, J = 2,5 y 12,0 Hz, 1H); 8,50 (t, J = 2,5 Hz, 1H); 9,60 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 462 $[M+H]^+$;

Ejemplo 31B : 3-[1-(N,N-dimetilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona



Etapa b): 3-[1-(N,N-dimetilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona

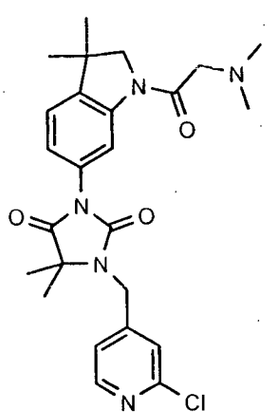
A una solución de 242 mg de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[1-(N,N-dimetilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) a continuación en 2 ml de N-metilpirrolidinona se añaden sucesivamente bajo argón, 70 mg de 3-aminopiridina, 29 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 11 mg de acetato de paladio y 652 mg de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a 140°C durante 1 h en el microondas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 10 ml de diclorometano, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. Se recoge el

residuo en 30 ml de agua y el precipitado formado se filtra y purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (93/7 en volumen) para dar 75 mg de 3-[1-(N,N-dimetilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 2,28 (s, 6H); 3,23 (s, 2H); 3,99 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,82 (m, 2H); 7,08 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 5,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,06 (s ancho, 1H); 8,08 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 8,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,21 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) m/z 542 $[M + H]^+$. m/z = 457 $[M+H]^+$ - Tbu (pico de base); m/z = 540 $[M-H]^-$

Fase a) : 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[1-(N,N-dimetilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

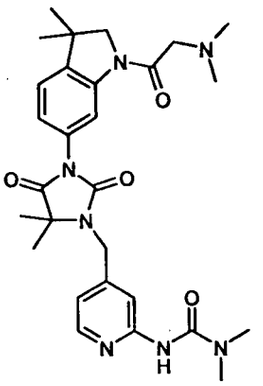


Una solución de 0,951 g de 3-[1-(cloroacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase j) del ejemplo 3 en 80 ml de una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano se calienta a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida y el residuo se disgrega en 30 ml de agua. Se forma un sólido que se filtra, se lava 2 veces con 5 ml de éter diisopropílico y se seca para dar 3,5 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[1-(N,N-dimetilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 6H); 1,40 (s, 6H); 2,28 (s, 6H); 3,23 (s, 2H); 3,99 (s, 2H); 4,63 (s, 2H); 7,09 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,44 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,58 (s ancho, 1H); 8,08 (s ancho, 1H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 484 $[M+H]^+$;

Ejemplo 31C : 3-[4-({3-[1-(N,N-dimetilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea

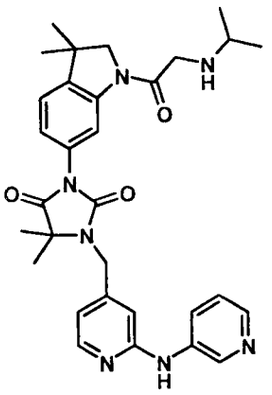


A una solución de 242 mg de 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 31B en 10 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 33 mg de N,N-dimetilurea, 29 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 22 mg de acetato de paladio y 652 mg de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 h, se enfría a temperatura ambiente, se filtra, se lava 3 veces con 10 ml de diclorometano y el filtrado se concentra a presión reducida. Se disgrega el residuo en 20 ml de agua y el precipitado formado se filtra dos veces y purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (93/7 en volumen) para dar 40 mg de 3-[4-({3-[1-(N,N-dimetilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,37 (s, 6H); 1,49 (s, 6H); 2,89 (s, 6H); 3,07 (s, 6H); 4,39 (s ancho, 2H); 4,76 (s, 2H); 7,30 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,37 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 8,17 (s ancho, 1H); 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,1 (m extendido, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 536 $[M+H]^+$; m/z = 406 $[M+H]^+$ - $COCH_2N(CH_3)_2$ – $N(CH_3)_2$ (pico de base)

Ejemplo 31: 3-[1-(N-isopropilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona



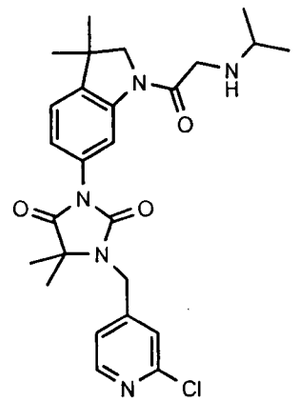
Etapa b): 3-[1-(N-isopropilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 249 mg de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[1-(N-isopropilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) a continuación en 3 ml de N-metilpirrolidinona se añaden sucesivamente bajo argón, 94 mg de 3-aminopiridina, 29 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 22 mg de acetato de paladio y 652 mg de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a 140°C durante 1 h en el microondas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 20 ml de diclorometano, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. Se disgrega el residuo en 40 ml de agua y el precipitado formado se filtra y purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (93/7 en volumen) para dar 35 mg de 3-[1-(N-isopropilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)-piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,33 (s, 6H); 1,43 (s, 6H); 2,00 (m muy extendido, 1H); 2,75 (m, 1H); 3,49 (s ancho, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 6,82 (m, 2H); 7,09 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,08 (m, 2H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 8,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,21 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 55 $[M+H]^+$; m/z = 279 $[M+2H]^{++}$

Fase a) : 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[1-(N-isopropilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

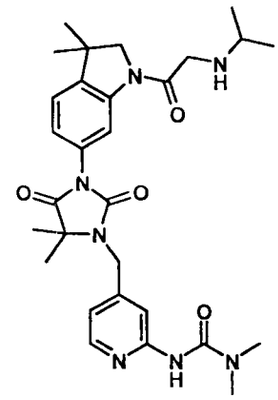


Una solución de 1,426 g de 3-[1-(cloroacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase j) del ejemplo 3 en 25 ml de isopropilamina se calienta a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida y se recoge el residuo en 30 ml de agua y se disgrega en 2 ml de éter dietílico. Se forma un sólido que se filtra, se lava 2 veces con 5 ml de éter diisopropílico y se seca para dar 1,2 g de 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[1-(N-isopropilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,32 (s, 6H); 1,40 (s, 6H); 1,95 (m extendido, 1H); 2,75 (m, 1H); 3,48 (s ancho, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,63 (s, 2H); 7,10 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,45 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,57 (s ancho, 1H); 8,09 (s ancho, 1H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 498 $[M+H]^+$;

<u>Ejemplo 31E</u> : 3-[4-({3-[1-(N-isopropilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea



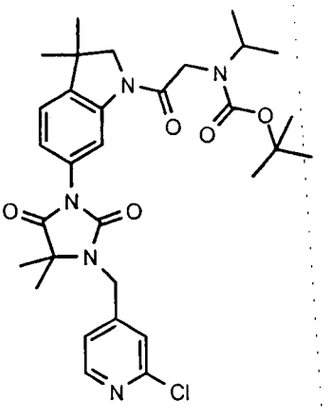
<u>Etapa b):</u> 3-[4-({3-[1-(N-isopropilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea

A una solución de 400 mg de [2-(6-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]isopropilcarbamato de terc-butilo obtenida en la fase a) a continuación en 15 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 88 mg de N,N-dimetilurea, 39 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 30 mg de acetato de paladio y 872 mg de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en 30 ml de acetato de etilo, se lava 3 veces con 15 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida.El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con mezcla de diclorometano y de metanol (90/10 en volumen) para dar 280 mg de una laca amarilla que se recoge en 10 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida y se disgrega el residuo en 20 ml de éter etílico y el sólido formado se filtra y se seca para dar 200 mg de 3-[4-({3-[1-(N-isopropilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea en forma de clorhidrato cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,38 (s, 6H); 1,47 (s, 6H); 3,04 (s, 6H); de 3,30 a 3,60 (m enmascarado, 1H); 4,00 (s, 2H); 4,16 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 4,72 (s, 2H); 7,27 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,30 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,05 (s ancho, 1H); 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,96 (m ancho, 2H); 10,6 (m extendido, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z=550 $[M+H]^+$; m/z = 406 $[M+H]^+$ - $COCH_2N(CH_3)_2$ – $N(CH_3)_2$ (pico de base)

Fase a) : [2-(6-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]isopropilcarbamato de terc-butilo

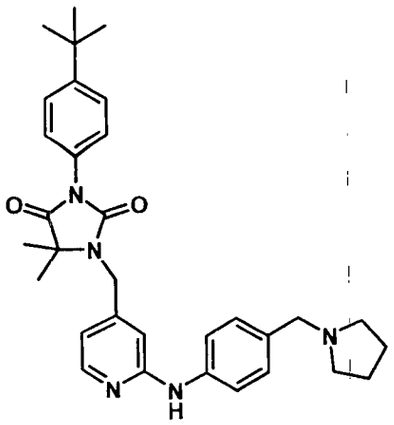


A una solución de 498 g de 3-[1-(cloroacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 31D en 10 ml de diclorometano se añaden sucesivamente 0,28 ml de trietilamina y 0,24 g de dicarbamato de di-terc-butilo gota a gota en solución en 4 ml de diclorometano.La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas después se lava 3 veces con 20 ml de agua,se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/5 en volumen) luego se cristaliza en 10 ml de éter dietílico, se filtra y se seca para dar 0,41 mg de [2-(6-{3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]isopropilcarbamato de terc-butilo cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: de 1,02 a 1,47 (m, 27H); de 3,91 a 4,32 (m, 5H); 4,63 (s, 2H); 7,09 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,45 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,57 (s ancho, 1H); 8,08 (s ancho, 1H); 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 598 $[M+H]^+$; m/z = 498 $[M+H]^+$- COOTBu; m/z = 642 $[M-H]^-$ + HCOOH

Ejemplo 31F : 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona



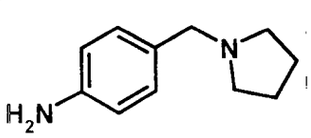
Fase d: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 1,15 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 50 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 520 mg de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina obtenida en la fase c) a continuación, 3,4 g de carbonato de cesio, 207 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) [xantphos] y 67 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 6 horas, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (90/10 en volumen) para dar 88 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[2-{[4-(pirrolidin-1-ilmetil]imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

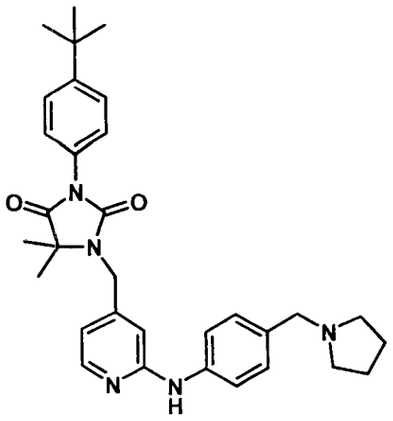
Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,78 (m, 4H); 2,40 (m, 4H); 3,49 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 6,73 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 6,79 (s ancho, 1H); 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,92 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 526 $[M+H]^+$; m/z = 455 $[M+H]^+$ - $NH(CH_2)_4$

Fase c: 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina



A una solución de 1,28 g de 4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)anilina obtenida en la fase b) a continuación en 100 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo argón 1,28 g de hidruro de litio y aluminio. La mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente, luego se enfría a 0°C y se trata sucesivamente con 1,28 ml de agua, 1,28 ml de una



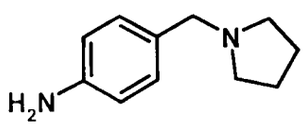
Fase d: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 1,15 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 50 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 520 mg de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina obtenida en la fase c) a continuación, 3,4 g de carbonato de cesio, 207 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) [xantphos] y 67 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 6 horas, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (90/10 en volumen) para dar 88 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[2-{[4-(pirrolidin-1-ilmetil]imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,78 (m, 4H); 2,40 (m, 4H); 3,49 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 6,73 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 6,79 (s ancho, 1H); 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,92 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 526 $[M+H]^+$; m/z = 455 $[M+H]^+$ - $NH(CH_2)_4$

Fase c: 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina



A una solución de 1,28 g de 4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)anilina obtenida en la fase b) a continuación en 100 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo argón 1,28 g de hidruro de litio y aluminio. La mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente, luego se enfría a 0°C y se trata sucesivamente con 1,28 ml de agua, 1,28 ml de una

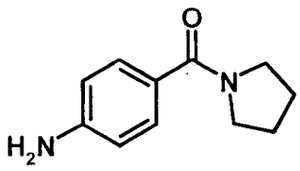
solución de hidróxido de sodio al 15% (en peso) y 3,85 ml de agua. El sólido formado se filtra, se lava con acetato de etilo y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 1,1 g de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina en forma de un aceite amarillo oscuro cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,64 (m, 4H); 2,34 (m, 4H); 3,37 (s, 2H); 4,88 (s ancho, 2H); 6,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Espectro de masas (IE): m/z=176: $[M]^+$

m/z=106: $[M]^+ - N(CH_2)_4$

Fase b: 4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)anilina



A una solución de 1,28 g de 1-(4-nitrobenzoil)pirrolidina obtenida en la fase a) a continuación en 50 ml de metanol se añaden bajo argón 4,26 g de formiato de amonio y 9 mg de paladio sobre carbono al 10%. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas después se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar 1,28 g de 4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)anilina cuyas características son las siguientes:

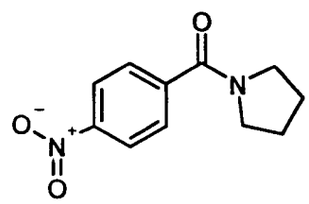
Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,80 (m, 4H); 3,43 (m, 4H); 5,45 (s, 2H); 6,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Espectro de masas (IE): m/z=190 $[M]^+$

m/z = 120 $[M]^+ - N(CH_2)_4$

m/z = 92 $[120]^+ - CO$

Fase a: 1-(4-nitrobenzoil)pirrolidina



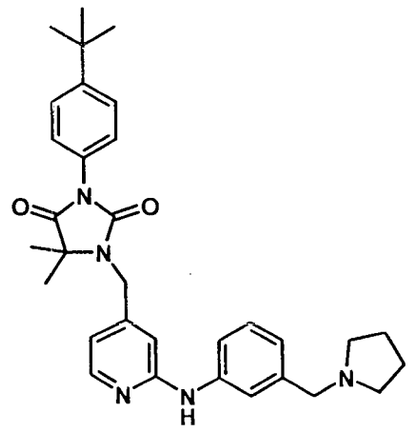
A una solución de 1,98 g de ácido para-nitrobenzoico en 50 ml de diclorometano se añaden sucesivamente bajo argón a 0°C, 0,781 ml de pirrolidina, 0,13 g de hidroxi-

benzotriazol, 2,3 g de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida y 3,43 ml de diisopropilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, después se lava con agua. A continuación se lava la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (60/40 en volumen) para dar 1,9 mg de (4-nitro-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: De 1,78 a 1,93 (m, 4H) ; 3,33 (t, J = 4,5 Hz, 2H); 3,50 (t, J = 4,5 Hz, 2H); 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 221 $[M+H]^+$;

Ejemplo 31G : 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona



Fase d: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona

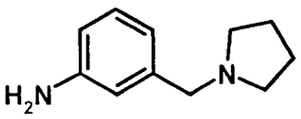
A una solución de 1,15 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 50 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 520 mg de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina obtenida en la fase c) a continuación, 3,4 g de carbonato de cesio, 207 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) [xantphos] y 67 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 6 horas, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (90/10 en volumen) para dar 59 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[2-{[3-(pirrolidin-1-ilmetil]imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,69 (m, 4H); 2,41 (m, 4H); 3,51 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 6,73 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 6,80 (m, 2H); 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,49 (s ancho, 1H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,66 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,94 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 526 $[M+H]^+$;

m/z = 570 $[M-H]^-$ + HCOOH

Fase c: 3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina



A una solución de 1,12 g de 3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)anilina obtenida en la fase b) a continuación en 100 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo argón 0,89 g de hidruro de litio y aluminio. La mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente, después se enfría a 0°C y se trata sucesivamente con 0,89 ml de agua, 0,89 ml de una solución de hidróxido de sodio al 15% (en peso) y 2,67 ml de agua. El sólido formado se filtra, se lava con acetato de etilo y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 1,02 g de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina

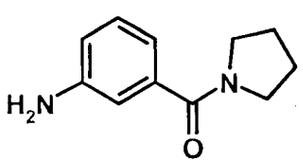
cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,78 (m, 4H); 2,39 (m, 4H); 3,39 (s, 2H); 4,92 (s ancho, 2H); 6,41 (m, 2H); 6,52 (s ancho, 1H); 6,91 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (IE): m/z = 176 $[M]^+$

m/z = 106 $[M]^+$ - $N(CH_2)_4$

Fase b: 3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)anilina



A una solución de 1,91 g de 1-(3-nitrobenzoil)pirrolidina obtenida en la fase a) a continuación en 50 ml de metanol se añaden bajo argón 4,38 g de formiato de amonio y 9 mg de paladio sobre carbono al 10%. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio,

281

se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar 1,12 g de 3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)anilina cuyas características son las siguientes:

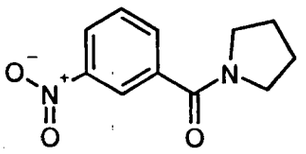
Espectro RMN 1H a 400 MHz: De 1,71 a 1,91 (m, 4H) ; de 3,25 a 3,48 (m, 4H); 5,15 (s ancho, 2H); 6,59 (m, 2H); 6,64 (s ancho, 1H); 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (IE): m/z = 190 $[M]^+$

m/z = 120 $[M]^+$ - N(CH2)4

m/z = 92 $[120]^+$ - CO

Fase a: 1-(3-nitrobenzoil)pirrolidina



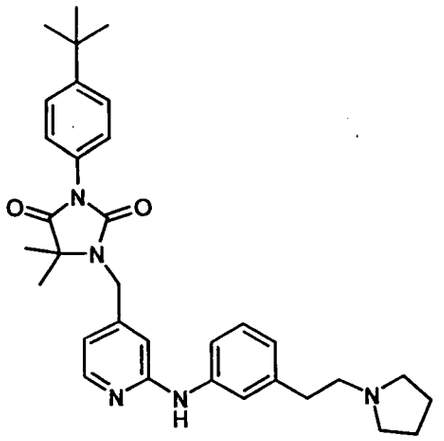
A una solución de 1,98 g de ácido meta-nitrobenzoico en 50 ml de diclorometano se añaden sucesivamente bajo argón a 0°C, 0,81 ml de pirrolidina, 0,13 g de hidroxi-benzotriazol, 2,3 g de 1,3-dimetilaminopropil-3-etil carbodiimida y 3,43 ml de diisopropilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, después se lava con agua. A continuación se lava la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (60/40 en volumen) para dar 1,92 mg de 1-(3-nitrobenzoil)-pirrolidina cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: De 1,77 a 1,94 (m, 4H) ; 3,39 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,50 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 7,73 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,98 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); de 8,24 a 8,33 (m, 2H) .

Espectro de masas (ES) : m/z = 221 $[M+H]^+$;

m/z = 265 $[M-H]^-$ + HCOOH

Ejemplo 31H: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[3-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona



Fase d: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[3-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona

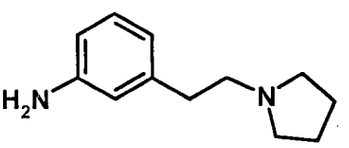
A una solución de 1,15 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) de l'ejemplo 7 en 50 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 567 mg de 3-(2-pirrolidin-1-iletil)anilina obtenida en la fase c) a continuación, 3,4 g de carbonato de cesio, 207 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) [xantphos] y 67 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 3 horas, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (90/10 en volumen) para dar 65 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[2-{[3-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,68 (m, 4H); 2,46 (m, 4H); de 2,55 a 2,71 (m, 4H); 4,52 (s, 2H); 6,74 (m, 2H); 6,80 (s ancho, 1H); 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,41 (s ancho, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,54 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,90 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 540 $[M+H]^+$;

m/z = 442 $[M+H]^+ - (CH_2)_2N(CH_2)_4$

Fase c: 3-(2-pirrolidin-1-iletil)anilina



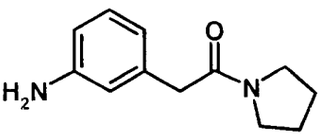
283

A una solución de 1,46 g de 3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)anilina obtenida en la fase b) a continuación en 100 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo argón 1,08 g de hidruro de litio y aluminio. La mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente, después se enfría a 0°C y se trata sucesivamente con 1,08 ml de agua, 1,08 ml de una solución de hidróxido de sodio al 15% (en peso) y 3,24 ml de agua. El sólido formado se filtra, se lava con acetato de etilo y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 0,568 g de 3-(2-pirrolidin-1-iletil)anilina cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,65 (m, 4H); 2,42 (m, 4H); 2,54 (m, 4H); 4,89 (s ancho, 2H); de 6,30 a 6,42 (m, 3H); 6,89 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 191 $[M+H]^+$;

Fase b: 3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)anilina

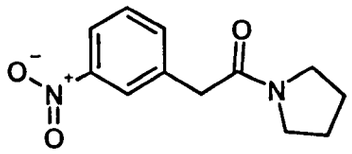


A una solución de 2,12 g de 1-[(3-nitrofenil)acetil]pirrolidina obtenida en la fase a) a continuación en 50 ml de metanol se añaden bajo argón, 4,56 g de formiato de amonio y 96 mg de paladio sobre carbono al 10%. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar 1,46 g de 3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)anilina cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: De 1,69 a 1,90 (m, 4H) ; 3,39 (m parcialmente enmascarado, 2H); de 3,35 a 3,45 (m, 4H); 4,95 (s ancho, 2H); 6,36 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 6,40 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 6,44 (s ancho, 1H); 6,91 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 205 $[M+H]^+$;

Fase a: 1-[(3-nitrofenil)acetil]pirrolidina

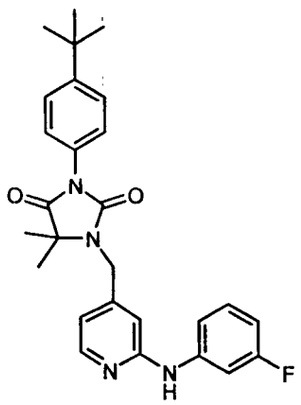


A una solución de 1,98 g de ácido meta-nitrobenzoico en 50 ml de diclorometano se añaden sucesivamente bajo argón a 0°C, 0,81 ml de pirrolidina, 0,13 g de hidroxi benzotriazol, 2,3 g de 1,3-dimetilaminopropil-3-etil carbodiimida y 3,43 ml de diisopropilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, después se lava con agua. A continuación se lava la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (60/40 en volumen) para dar 1,92 mg de 1-[(3-nitrofenil)acetil]pirrolidina cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,79 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 3,41 (t parcialmente enmascarado, J = 5,0 Hz, 2H); 3,52 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,82 (s, 2H); 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,70 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,10 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,12 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 235 $[M+H]^+$;

Ejemplo 31l: 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(3-fluorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



A una solución de 0,5 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 15 ml de dioxano se añaden sucesivamente en argón, 250 µl de 3-fluoroanilina, 1,6 g de carbonato de cesio, 90 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) [xantphos] y 29 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a

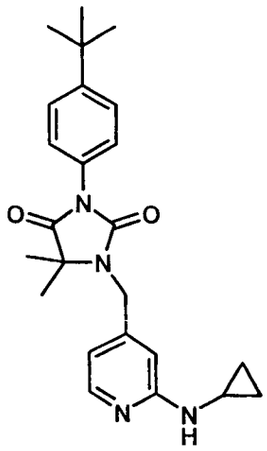
95°C durante 2 horas, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (60/40 en volumen) para dar 451 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(3-fluorofenil)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,54 (s, 2H); 6,66 (tt, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 6,82 (m, 2H); de 7,20 a 7,32 (m, 2H); 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,83 (td, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,28 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 461 $[M+H]^+$;

m/z = 459 $[M-H]^-$

Ejemplo 31J: 3-(4-terc-butilfenil)-1-{[2-(ciclopropilamino)piridin-4-il]metil}-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

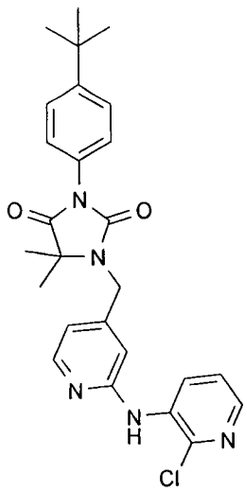


Una suspensión de 0,6 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 1,1 ml de ciclopropilamina se calienta en microondas a 150°C durante 6 horas. después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla éter de petróleo y de acetato de etilo (50/50 en volumen) para dar 48 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-{[2-(ciclopropilamino)piridin-4-il]metil}-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 0,40 (m, 2H); 0,67 (m, 2H); 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,50 (m enmascarado, 1H); 4,48 (s, 2H); 6,55 (m, 2H); 6,71 (m ancho, 1H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z=407: $[M+H]^+$

Ejemplo 31K : 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(2-cloropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

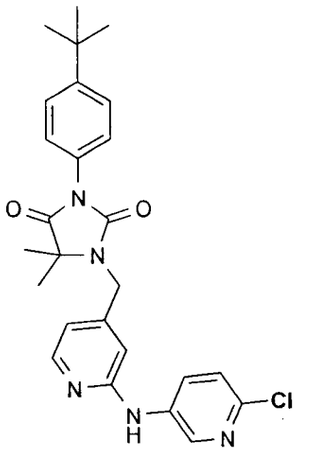


A una solución de 0,8 g de clorhidrato de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase c) del ejemplo 7 en 50 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón 0,628 g de 2-cloro-3-yodopiridina, 2,8 g de carbonato de cesio, 150 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (xantphos) y 49 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 90ºC durante 3 h, después se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (70/30 en volumen) para dar 0,51 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(2-cloropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 4,57 (s, 2H); 6,89 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,11 (s ancho, 1H); 7,39 (m, 3H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,00 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,55 (m, 2H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 478 $[M+H]^+$; m/z = 476 $[M-H]^-$

Ejemplo 31L: 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(6-cloropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

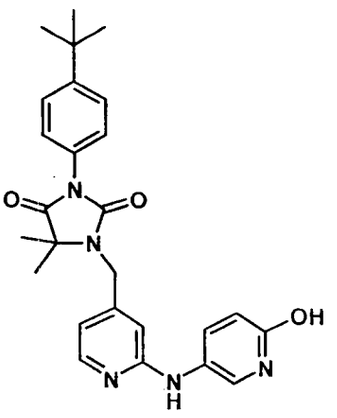


A una solución de 0,5 g de clorhidrato de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenido en la fase c) del ejemplo 7 en 35 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón 0,39 g de 2-cloro-5-yodopiridina, 1,8 g de carbonato de cesio, 947 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (xantphos) y 30 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 3 h, después se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (62/38 en volumen) para dar 0,368 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(6-cloropiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,57 (s, 2H); 6,85 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,27 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,40 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 478 $[M+H]^+$; m/z = 476 $[M-H]^-$

Ejemplo 31M: 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(6-hidroxipiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



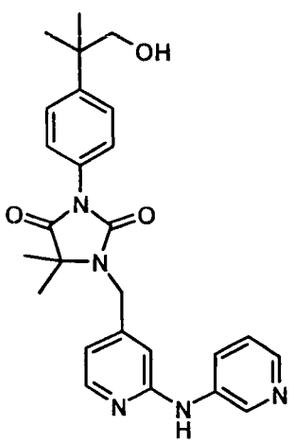
A una solución de 0,5 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 15 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 285 mg de 5-amino-2-hidroxipiridina, 1,6 g de carbonato de cesio, 90 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) [xantphos] y 29 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 1 hora, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica sucesivamente por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen) después por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para dar 35 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-1-({2-[(6-hidroxipiridin-3-il)amino]piridin-4-il}metil-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,32 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 4,58 (s, 2H); 6,41 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 6,80 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,48 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,78 (s ancho, 1H); 7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,07 (m extendido, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 460 $[M+H]^+$;

m/z = 458 $[M-H]^-$

Ejemplo 31N : 3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona



Fase g): 3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona

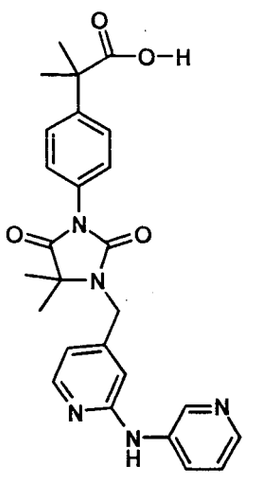
A una solución de 0,29 ml de diborano sulfuro de dimetilo (2 M en tetrahidrofurano) en 5 ml de tetrahidrofurano, bajo argón, a temperatura ambiente, se añaden 0,11 g de ácido 2-(4-{4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(piridin-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-imidazolidin-1-il}-fenil)-2-metil-propiónico obtenido en la fase f) a continuación. El

medio de reacción se agita a esta misma temperatura durante una hora y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 10 ml de metanol y 2 ml de ácido clorhídrico 1N. La disolución obtenida se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por LC/MS de preparación (Gradiente acetonitrilo/agua/TFA 0,07%). El producto obtenido se recoge con 10 ml de acetato de etilo, 2 ml de agua y 1 ml de sosa 1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida para dar 0,048 g de 3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,25 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 3,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 4,55 (s, 2H); 4,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 6,82 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 6,84 (s ancho, 1H); 7,27 (dd, J = 5,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,08 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (ddd, J = 1,5 – 2,5 y 8,5 Hz, 1H) ; 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,21 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 460 $[M+H]^+$ pico de base

Fase f):Ácido 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidin-1-il)fenil]-2-metilpropanoico



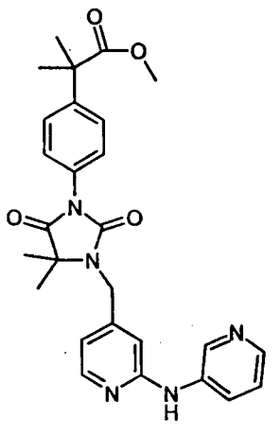
A una solución de 0,34 g de 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)fenil]-2-metilpropanoato de metilo obtenido en la fase e) a continuación en 20 ml de metanol, a temperatura ambiente, se añaden 7 ml de potasa 1 N. El medio de reacción se calienta a reflujo durante dos horas y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 10 ml de agua, después se acidifica con HCl 2 N hasta pH=5. El sólido blanco formado se filtra, después se seca para dar 0,225 g de ácido 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-

3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)fenil]-2-metilpropanoico cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,41 (s, 6H); 1,50 (s, 6H); 4,55 (s, 2H); 6,83 (m, 2H); 7,27 (dd, J = 5,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,08 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 8,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,20 (s, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 474 $[M+H]^+$ pico de base

Fase e): 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)fenil]-2-metilpropanoato de metilo

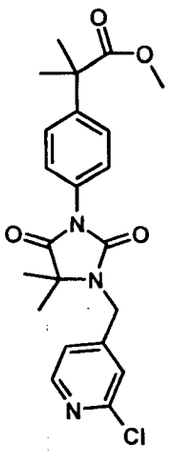


A una solución de 1,23 g del éster metílico del ácido 2-{4-[3-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,4-dimetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-2-metil-propiónico obtenido en la fase ca continuación en 40 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón 0,4 g de 3-aminopiridina, 0,16 g (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (xantphos), 0,065 g de acetato de paladio y 3,65 g de carbonato de cesio.La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h y después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/02 en volumen) para dar 0,96 g de 2-[4(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidin-1-il)fenil]-2-metilpropanoato de metilo cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,42 (s, 6H); 1,54 (s, 6H); 3,61 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 6,82 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 6,84 (s ancho, 1H); 7,26 (dd, J = 5,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,08 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,20 (ddd, J = 1,5 – 2,5 y 8,5 Hz, 1H) ; 8,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,19 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 488 $[M+H]^+$ pico de base

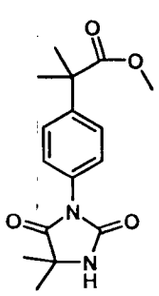
Fase d): Éster metílico del ácido 2-{4-[3-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,4-dimetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-2-metil-propiónico



A una solución de 5 g de éster metílico del ácido 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-2-metil-propiónico obtenido en la fase c) a continuación en 30 ml de dimetilformamida anhidra, bajo argón a temperatura ambiente se añaden 0,19 g de hidruro de sodio al 60% en aceite. La agitación se mantiene a esta temperatura durante 20 minutos, después se añade una solución de 0,63 g de 2-cloro-4-(clorometil)piridina en 10 ml de dimetilformamida anhidra. El medio de reacción se calienta a 60°C durante 5 horas, después se vierte en hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío.El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/02 en volumen) para dar 1,23 g del éster metílico del ácido 2-{4-[3-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,4-dimetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-2-metil-propiónico cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES) : m/z = 430 $[M+H]^+$ pico de base

Fase c): 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)fenil]-2-metilpropanoato de metilo

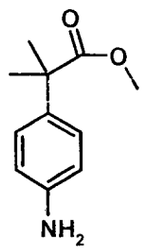


A una solución de 3,7 ml cloroformato de triclorometilo (difosgeno) en 120 ml de tolueno, bajo argón, se añade 1 g de negro 3S. A esta suspensión enfriada a -20°C

se añaden 4,3 g de 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de metilo obtenido en la fase b) a continuación en solución en 130 ml de tolueno. Se calienta la mezcla de reacción progresivamente a temperatura ambiente, después se lleva a reflujo durante 4 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añaden 16,6 ml de trietilamina y 4,25 g de clorhidrato del éster metílico de dimetilglicina y la mezcla se lleva a reflujo durante 24 horas, después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con éter etílico y agua, las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, después se concentra a presión reducida para dar 1,23 g de 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)fenil]-2-metilpropanoato de metilo cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES): m/z = 305 $[M+H]^+$ pico de base

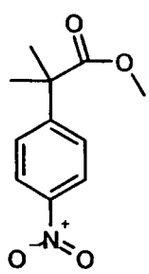
Etapa b): 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de metilo



A una solución de 4,68 g de 2-metil-2-(4-nitrofenil)propanoato de metilo en 200 ml de etanol, bajo argón, se añaden 0,5 g de paladio sobre carbono (10%). La suspensión se calienta a 55°C, después se añaden gota a gota 28 ml de hidrazina a esta misma temperatura y se prosigue el calentamiento durante 3 horas a 55°C. Tras el enfriamiento, el medio de reacción se filtra sobre celite y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 4 g del éster metílico del ácido 2-(4-amino-fenil)-2-metil-propiónico en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES) : m/z = 194 $[M+H]^+$ pico de base

Fase a) : 2-metil-2-(4-nitrofenil)propanoato de metilo

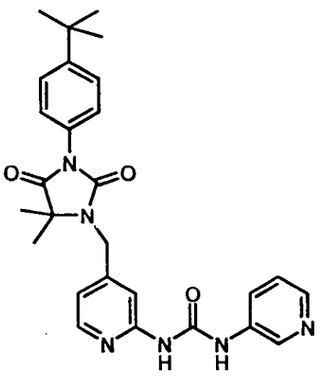


293

A una solución de 5 g de ácido 2-(4-nitro-fenil)-2-metil-propiónico en 40 ml de metanol, bajo argón, se añaden 4 ml de ácido sulfúrico. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de agua helada y diclorometano, las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida para dar 5,18 g de 2-metil-2-(4-nitrofenil)propanoato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES): m/z = 224 $[M+H]^+$; m/z = 194 $[M-NO+H]^+$ pico de base

Ejemplo 31O : 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-piridin-3-ilurea



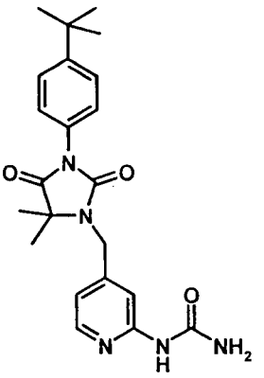
A una solución de 200 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b)del ejemplo 9 en 4 ml de dioxanosa se añaden 53 mg de 3-aminopiridina. La mezcla de reacción se calienta en el microondas a 130°C durante 20 minutos y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volumen) para dar 129 g de 1-(4-{[3-4(terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolin-1-il]metil}piridin-2-il)-3-piridin-3-ilurea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,61 (s, 2H); 7,03 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,33 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (m, 3H); 8,03 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 8,21 a 8,28 (m, 2H); 8,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,70 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 487 $[M+H]^+$;

m/z = 485 $[M-H]^-$

Ejemplo 31P : 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)urea

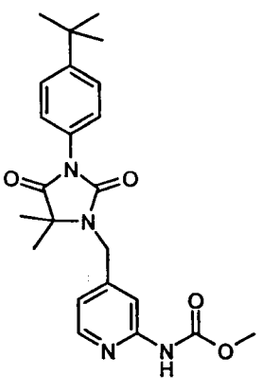


A una solución de 250 mg de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-tioxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]piridin-7-il)metil]imidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase b) del ejemplo 9 en 5 ml de dioxano se añaden 6,5 ml de una solución 7 N de amoniaco en metanol. La mezcla de reacción se calienta al microondas a 130°C durante 3 horas y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC (gradiente agua-acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico) para dar 54 mg de 1-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)urea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 300 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 4,61 (s ancho, 2H); 7,02 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,10 (m muy extendido, 2H); 7,34 (m, 3H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,46 (m extendido, 1H).

Espectro de masas (ES): m/z = 410 $[M+H]^+$; m/z = 408 $[M-H]^-$

Ejemplo 31Q : (4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)carbamato de metilo



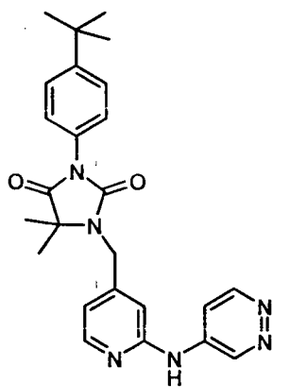
A una solución 0,5 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 15 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 146 mg de carbamato de metilo, 1,6

g de carbonato de cesio, 75 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) [xantphos] y 29 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 1 hora, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetato de etilo (80/20 en volumen) para dar 450 g de (4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)carbamato de metilo cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 3,68 (s, 3H); 4,61 (s ancho, 2H); 7,07 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,87 (s ancho, 1H); 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,15 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 425 $[M+H]^+$; m/z = 423 $[M-H]^-$

Ejemplo 31R : 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(piridazin-4-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona



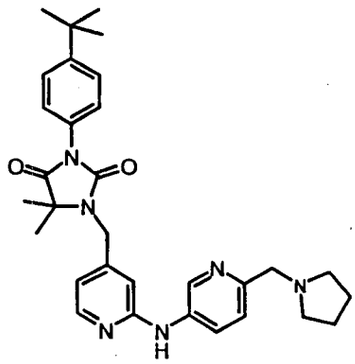
A una solución de 0,872 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 25 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 430 mg de 4-aminopiridazina, 2,8 g de carbonato de cesio, 156 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) [xantphos] y 50 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 6 horas, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volumen) para dar 55 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-piridazin-4-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,32 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 4,60 (s, 2H); 6,98 (s ancho, 1H); 7,01 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,53 (d, J = 8,5 Hz,

2H); 8,13 (dd, J = 3,0 y 6,5 Hz, 1H); 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,83 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 9,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,81 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 443 $[M-H]^-$; m/z = 445 $[M+H]^+$;

Ejemplo 40S: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3]amino}piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona



Fase b): 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3]amino}piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona

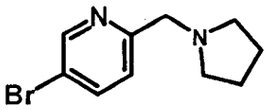
A una solución de 0,5 g de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase c) del ejemplo 7 en 15 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 0,32 g de 5-bromo-2-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina obtenida en la fase a) a continuación, 77 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 7 horas, después filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (87/13 en volumen) para dar 62 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[2-{[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]amino}piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,69 (m, 4H); 2,46 (m, 4H); 3,60 (s, 2H); 4,54 (s ancho, 2H); 6,80 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 6,82 (s ancho, 1H); 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,16 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 9,14 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 527 $[M+H]^+$;

m/z = 264 $[M+2H]^{++}$

Fase a): 5-bromo-2-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina

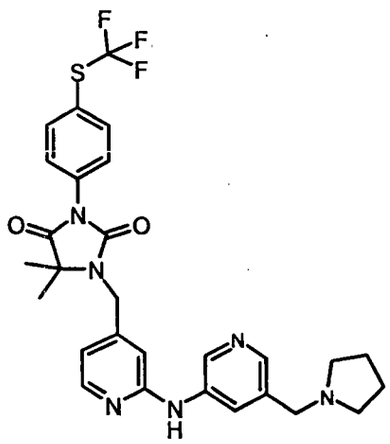


A una solución de 2 g de 5-bromo-2-formilpiridina en 20 ml de dicloro-1,2-etano se añaden sucesivamente bajo argón, 4,55 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,94 ml de pirrolidina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora después se diluye con diclorometano y la fase orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volumen) para dar 0,93 mg de 5-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-piridina cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 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 y 8,5 Hz, 1H); 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

Espectro de masas LCMS: m/z=241: $[M+H]^+$

Ejemplo 40T : 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[2(5-pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]imidazolidina-2,4-diona



Fase b): 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[2(5-pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]imidazolidina-2,4-diona

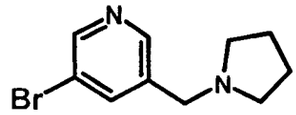
A una solución de 500 g de 1-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase c) del ejemplo 7 en 15 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 46 mg de diacetato de paladio, 95 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos), 1,8 g de carbonato de cesio, y 0,39 g de 3-bromo-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridina obtenida en la fase a) a continuación. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas,

después se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (96/4 en volumen) para dar 90 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[2-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-ilamino)piridin-4-ilmetil]imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 1,70 (m, 4H); 2,43 (m, 4H); 3,54 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 6,81 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,18 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 527 $[M+H]^+$; m/z = 525 $[M-H]^-$

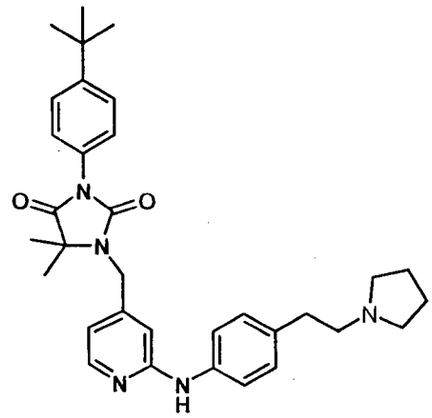
Fase a): 3-bromo-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridina



A una solución de g 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 después se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (80/20 en volumen) para dar 1,4 mg de 3-bromo-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridina en forma de un aceite amarillo pálido.

Espectro de masas (ES): m/z = 241 $[M+H]^+$; m/z = 161 $[M+H]^+$ - Br (pico de base)

Ejemplo 31U : 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona



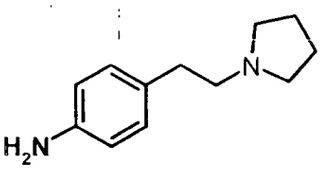
Fase d: 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 1,16 g de 3-(4-terc-butilfenil)-1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona obtenida en la fase a) del ejemplo 7 en 50 ml de dioxano se añaden sucesivamente bajo argón, 570 mg de 43-(2-pirrolidin-1-iletil)anilina obtenida en la fase c) a continuación, 3,34 g de carbonato de cesio, 210 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-3,6-diil)bis(difenilfosfina) [xantphos] y 67 mg de diacetato de paladio. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 5 horas, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/5 en volumen) para dar 99 g de 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-[2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]amino}-piridin-4-il)metil]imidazolidina-2,4-diona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz: 1,31 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 1,68 (m, 4H); 2,46 (m, 4H); de 2,55 a 2,71 (m, 4H); 4,52 (s, 2H); 6,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (m, 4H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,90 (s, 1H).

Espectro de masas (ES) : m/z = 540 $[M+H]^+$;

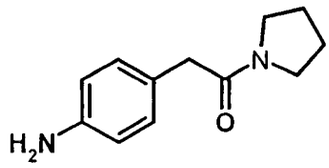
Fase c: 4-(2-pirrolidin-1-iletil)anilina



A una solución de 1,22 g de 4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)anilina obtenida en la fase b) a continuación en 100 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo argón 1,1 g de hidruro de litio y aluminio. La mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente, después se enfría a 0°C y se trata sucesivamente con 1,1 ml de agua, 1,1 ml de una solución de hidróxido de sodio al 15% (en peso) y 3,4 ml de agua. El sólido formado se filtra, se lava con acetato de etilo y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 1,15 g de 4-(2-pirrolidin-1-iletil)anilina cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES) : m/z = 191 $[M+H]^+$;

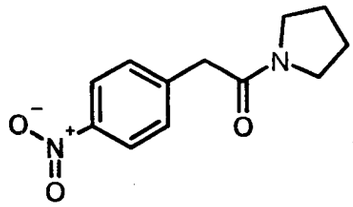
Fase b: 3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)anilina



A una solución de 0,8 g de 1-[(4-nitrofenil)acetil]pirrolidina obtenida en la fase a) a continuación en 20 ml de metanol se añaden bajo argón, 1,72 g de formiato de amonio y 36 mg de paladio sobre carbono al 10%. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava a continuación con agua, una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar 0,49 g de 4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)anilina cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES) : m/z = 205 $[M+H]^+$;

Fase a: 1-[(4-nitrofenil)acetil]pirrolidina



A una solución de 3 g de ácido para-nitrobenzoico en 50 ml de diclorometano se añaden sucesivamente bajo argón a 0°C, 1,15 ml de pirrolidina, 0,189 g de hidroxi benzotriazol, 2,3 g de 1,3-dimetilaminopropil-3-etil carbodiimida y 4,98 ml de diisopropilamina. La mezcla de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 15 horas, después se lava con agua. A continuación se lava la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (55/45 en volumen) para dar 2,98 mg de 1-[(4-nitrofenil)acetil]pirrolidina cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas (ES) : m/z = 235 $[M+H]^+$;

Ensayos biológicos *in vitro*

A) Protocolo experimental para el ensayo de cinasa IGF-1R :

La actividad inhibidora de los compuestos sobre IGF1R se determina midiendo la inhibición de la autofosforilación de la enzima utilizando un ensayo de fluorescencia

de redisolución temporal (HTRF). El dominio citoplásmico humano de IGF-1R se ha clonado 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 aproximadamente con un 80 % de homogeneidad. Para el ensayo enzimático, el compuesto que ha de ensayarse en solución 10 mM en DMSO se diluye por etapas a 1/3 en un tampón Hepes 50 mM, pH 7.5, $MnCl_2$5 mM , NaCl 50 mM, glicerol al 3%, Tween 20 al 0,025%. Para la medición de la inhibición, las diluciones sucesivas del compuesto se preincuban 30 min y 90 min en presencia de enzima 5 nM, no excediendo del 1% la concentración final de DMSO. La reacción enzimática se inicia para tener 120 µM de ATP final y se interrumpe después de 5 min por adición de Hepes tampón 100 mM, pH 7,0, que contiene fluoruro de potasio 0,4 M, EDTA 133 mM, BSA al 0,1%, anticuerpo anti-GST marcado con XL665 y anticuerpo antifosfotirosina conjugado con criptato de europio Eu-K (Cis-Bio Int.). Las características de 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 colonias GENios Pro TECAN.La inhibición de la autofosforilación de IGF-1R en periodos de 30 min y 90 min con los compuestos ensayados de la invención se calculan con relación a una referencia de DMSO al 1%, cuya actividad se mide en ausencia del compuesto. Se crea una curva que representa el % de inhibición en función del log de la concentración para determinar la concentración correspondiente al 50% de inhibición (IC_{50}).

B) Medición 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 por IGF1 se evalúa mediante una técnica de ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Las células MCF-7 se siembran a razón de 60.000 células por pocillo en placas de 6 pocillos y se incuban a 37°C, CO_2 al 5% en medio que contiene 10% de suero. Después de una noche en suero al 10%, se suprime el suero a las 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 al 1%, ortovanadato 2 mM, mezcla de inhibidores de

302

proteasas). Los lisados celulares se incuban en una placa de 96 pocillos recubierta previamente con un anticuerpo anti-IGF1R, seguido de una incubación con un anticuerpo anti-fosfotirosina acoplado a la enzima peroxidasa. El nivel de actividad de peroxidasa (medido por DO con sustrato luminiscente) refleja el estado de fosforilación del receptor.

Cálculo de los resultados:

(i) Se efectúan los ensayos por duplicado y se calcula la media de los dos ensayos.

(ii) Se calcula el valor de la señal de la respuesta máxima a partir de la referencia positiva: células estimuladas por IGF1 sin compuesto.

(iii) Se calcula el valor de la señal de la respuesta mínima a partir de la referencia negativa: células no estimuladas por IGF1 sin compuesto.

(iv) Utilizando estos valores como máximo (100%) y mínimo (0%) respectivamente, se han normalizado los datos de manera que dan un porcentaje de la respuesta máxima.

(v) Se traza una curva de respuesta a la dosis y se calcula el IC_{50} (concentración a la que el compuesto induce una disminución de la señal del 50%) del compuesto por análisis en regresión no-lineal.

C) Medición de la proliferación/viabilidad de MEF-IGF1R

Cultivo celular: las células MEF-IGF1R (clon estable de las células transfectadas por el receptor hIGF-1R) se colocan en cultivo a 37°C bajo 5% de CO_2 en medio EMEM que contiene 10% de SVF.

Procedimiento de ensayo: Las células MCF se siembran a razón de 5.000 células por pocillo en placas Cytostar de 96 pocillos (Amersham) con 0,2 ml de medio de cultivo EMEM a 37°C, durante 18 horas. Las células se lavan a continuación dos veces con medio EMEM y se dejan en cultivo sin suero durante 24 horas. a continuación se añaden los compuestos a diferentes concentraciones en presencia de rhIGF1 (100 ng/ml) y 0,1µCi de timidina [^{14}C] (actividad específica ~ 50 mCi/mmol) para dar 0,2 ml de volumen por pocillo. Después de una incubación de 72 horas en presencia del compuesto, a 37°C en CO_2 al 5%, se mide la incorporación de timidina [^{14}C] mediante recuento de la radioactividad en un contador Microbeta trilux (Perkin-Elmer). La determinación del IC_{50} se realiza a partir de 10 concentraciones crecientes del compuesto.

Cálculo de los resultados:

(i) Se efectúan los ensayos por duplicado y se calcula la media de los dos ensayos.

303

(ii) Se calcula el valor de la señal de la respuesta máxima a partir de la referencia positiva: células estimuladas por IGF1 sin compuesto.

(iii) Se calcula el valor de la señal de la respuesta mínima a partir de la referencia negativa: células no estimuladas por IGF1 sin compuesto.

(iv) Utilizando estos valores como máximo (100%) y mínimo (0%) respectivamente, se han normalizado los datos de manera que dan un porcentaje de la respuesta máxima.

(v) Se traza una curva de respuesta a la dosis y se calcula el IC_{50} (concentración a la que el compuesto induce una disminución de la señal del 50%) del compuesto por análisis en 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	**Ensayo A***		**Ensayo B ***	**Ensayo C ***
	30'	**90'**		
Ejemplo 1	++	+++	+++	+++
Ejemplo 1 Fase f):	++	++		+
Ejemplo 2	+	+		+
Ejemplo 3	+	++		++
Ejemplo 4	++	++		+++
Ejemplo 5a:	++	++		+++
Ejemplo 6a:	+	++		+++
Ejemplo 7	++	++		+
Ejemplo 8	++	+++	+++	+++
Ejemplo 9	++	++		+
Ejemplo 10	++	++		+
Ejemplo 11	++	++		+
Ejemplo 12	++	+++		+
Ejemplo 13	++	++	++	++
Ejemplo 14	++	++	++	++
Ejemplo 16	+	++		+
Ejemplo 18	++	++	+++	++

Ejemplo 19	++	++	+++	++
Ejemplo 20	++	+++		+
Ejemplo 27	++	++		+
Ejemplo 28	++	++	++	+
Ejemplo 31A	++	++		+
Ejemplo 31B	+	++	++	+++
Ejemplo 31C	+	+	++	++
Ejemplo 31D	+	++	++	++
Ejemplo 31E	+	+	++	++
Ejemplo 31F	++	+++	++	+++
Ejemplo 31G	++	+++	++	+++
Ejemplo 31H	++	+++	+++	+++
Ejemplo 31I	+	++	++	+++
Ejemplo 31J	++	+++	++	++
Ejemplo 31K	++	++	+++	++
Ejemplo 31L	+	++	++	++
Ejemplo 31M	++	++	++	++
Ejemplo 31N	+	++	++	+
Ejemplo 31O	+	+	++	++
Ejemplo 31P	++	+++	++	+++
Ejemplo 31Q	++	+++	+++	++
Ejemplo 31U	++	+++	+++	+++

* Para los ensayos A, B y C los IC_{50} (nM) se reparten de la forma siguiente:

+ > 100 nM

10 nM < ++ < 100 nM

+++ < 10 nM

Los productos de fórmula (Ia) tal como la definida anteriormente en los que el radical NR_4R_5 tiene los valores indicados anteriormente numerados del ex 9 al ex 31 corresponden respectivamente a los ejemplos 9 a 31 que pertenecen a la presente invención: los productos de los ejemplos 9 a 31 se preparan como se indica en los esquemas generales de síntesis descritos anteriormente.

Un método general de preparación de ureas (como principalmente para la preparación de productos de los ejemplos 9 a 31) es el siguiente: se mezclan 0,3 mmoles de {4-[3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-piridin-

2-il}-carbamato de etilo y 3 mmoles de la amina apropiada y se calienta en 3 ml de N-metil pirrolidinona durante 2 horas en el microondas a 130°C y se obtiene así la urea correspondiente esperada.

El {4-[3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-carbamato de etilo puede prepararse a partir del 3-(4-terc-butil-fenil)-1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona y de carbamato de etilo por acoplamiento al paladio como se describió anteriormente en el Esquema General ??.

El 3-(4-terc-butil-fenil)-1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona puede prepararse como se indicó en los Esquemas Generales anteriormente.

Ejemplo 32: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA:

Se preparan comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

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 33: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA:

Se preparan comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

Producto del ejemplo 8.....0,2 g

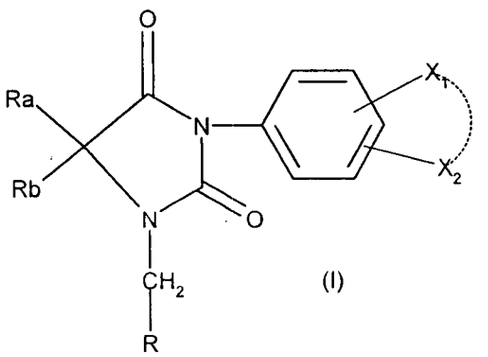
Excipiente para un comprimido c. s. p. ..... 1 g

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

306

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I):



(I)

en la que:

Ra y Rb representan CH3 o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo,

X_1 y X_2 son tales que:

ya sea uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo,

bien uno representa –OCF3 o $-SCF_3$ y el otro representa el radical NH-CO-R_6,

ya sea X1 y X2 forman con el radical fenilo al que están unidos un radical dihidroindol ocasionalmente sustituido por uno o varios radicales alquilo y en su átomo de nitrógeno por un radical CO-alquil–R_3,

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituidos por un radical NR_1R_2,

siendo NR_1R_2 de tal modo que :

uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R1 y R2 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical seleccionado entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo y el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos; y el radical CO-R3 con R3 seleccionado entre NR4R5 y los radicales alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo, ocasionalmente substituidos;

R4 y R5, idénticos o diferentes de R1 y R2, son tales como:

bien uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R4 y R5 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical seleccionado entre los radicales hidroxilo,

alcoxi, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo y el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

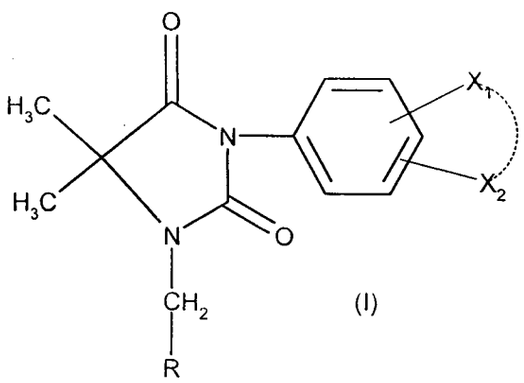
bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una amina cíclica que contiene ocasionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N y O, ocasionalmente sustituida,

todos los radicales anteriores arilo, fenilo, ariloxi y heteroarilo así como la amina cíclica NR_4R_5, que están opcionalmente sustituidos por uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, fenilo, NH_2, NHAlk, $N(Alk)_2$, CO-NHAlk y $CO\text{-}N(Alk)_2$;

R_6 representa alquilo opcionalmente substituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los valores de R_3,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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 los definidos en la reivindicación 1:



(I)

en la que:

Ra y Rb representan CH_3,

X_1 y X_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituidos por un radical NR_1R_2,

siendo NR_1R_2 de tal modo que:

uno de R_1 y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R_1 y R_2 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente

sustituidos por un radical seleccionado entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, pirimidinilo y piridilo, opcionalmente sustituidos; y el radical $CO-R_3$ con R_3 seleccionado entre NR_4R_5 y los radicales alcoxi, piperidilo, fenilo y fenoxi ocasionalmente substituidos;

R_4 y R_5, idénticos o diferentes de R_1 y R_2, son de tal modo que:

bien uno de R_4 y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R_4 y R_5 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical seleccionado entre los radicales hidroxilo, alcoxi, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo y el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, pirimidinilo y piridilo, opcionalmente sustituidos;

bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una amina cíclica que contiene ocasionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N y O, ocasionalmente sustituida,

todos los radicales anteriores fenilo, pirimidinilo y piridilo, que están opcionalmente sustituidos por uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, fenilo, NH_2, NHAlk, $N(Alk)_2$, CO-NHAlk et $CO-N(Alk)_2$;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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 los definidos en la reivindicación 1 o 2, en la que:

X_1 y X_2 son de tal modo que:

bien uno representa hidrógeno y el otro representa un radical alquilo,

bien uno representa $-OCF_3$ o $-SCF_3$ y el otro representa el radical $NH-CO-R_6$,

bien X_1 y X_2 forman con el radical fenilo al que están unidos un radical dihidroindol ocasionalmente sustituido por uno o varios radicales alquilo y en su átomo de nitrógeno por el radical $CO-CH_2-NH$-cicloalquilo,

309

R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituidos por un radical NR_1R_2,
siendo NR_1R_2 tal que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y R_2 se selecciona el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical hidroxilo, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo que tienen 3 a 6 eslabones; el radical fenilo opcionalmente sustituido; el radical pirimidinilo; el radical piridilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; y el radical $CO-R_3$ con R_3 seleccionado entre NR_4R_5 y los radicales alcoxi, piperidilo y fenilo ocasionalmente substituido;

R_4 y R_5, idénticos o diferentes de R_1 y R_2, son de tal modo que:
bien uno de R_4 y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y otro de R_4 y R_5 se selecciona entre el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo opcionalmente sustituidos por un radical hidroxilo, aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o el propio piperazinilo ocasionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo; los radicales cicloalquilo que tienen 3 a 6 eslabones; el radical fenilo opcionalmente sustituido; el radical pirimidinilo; el radical piridilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;
bien R_4 y R_5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical aziridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o el propio piperazinilo opcionalmente sustituido en su segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo,
estando todos los radicales fenilo opcionalmente sustituidos por uno à tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo y los radicales CO-NHAlk y $CO-N(Alk)_2$;

R_6 representa alquilo opcionalmente substituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los valores de R_3,

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

4) Productos de fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que

X_1 y X_2 son de tal que:

bien uno representa hidrógeno y el otro representa un radical terc-butilo,
bien uno representa $-OCF_3$ o $-SCF_3$ y el otro representa el radical NH-CO-CH(NH_2)-fenilo,
bien X_1 y X_2 forman con el radical fenilo al que están unidos un radical dihidroindol sustituido por dos radicales metilo y en su átomo de nitrógeno por el radical CO-CH_2-NH-ciclopentilo,
R representa un radical piridilo o pirimidinilo sustituidos por un radical NR_1R_2,
siendo NR_1R_2 de tal modo que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que tiene uno o dos átomos de carbono, y R_2 se selecciona entre los radicales alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente substituidos por un radical hidroxilo; el radical fenilo opcionalmente sustituido; el radical pirimidinilo; el radical piridilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; y el radical CO-R_3 con R_3 seleccionado entre piperidilo, fenilo opcionalmente sustituido, NH-cicloalquilo, NH_2, NH(alk) y $N(alk)_2$; estando todos los radicales fenilo opcionalmente sustituidos por uno à tres radicales idénticos o diferentes seleccionados 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 diastereisómeras, 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).

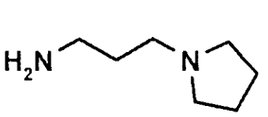
5) Productos de fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que
X_1 y X_2 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores
R representa un radical piridilo o pirimidinilo substituidos por un radical NR_1R_2 en el que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical pirimidinilo o piridilo;o un radical CO-$N(CH_3)_2$;
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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).

6) Productos de fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las

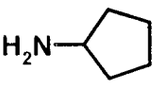
311

reivindicaciones anteriores en la que

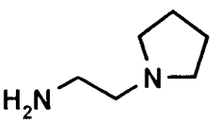
X_1, X_2, R_a, R_b y R tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y los radicales NR_1R_2 o NR_4R_5 o bien NR_1R_2 y NR_4R_5 se seleccionan entre los radicales siguientes denominados ex 9 a ex 31:



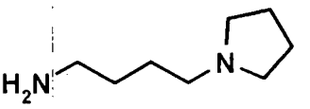
ex 9



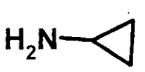
ex 10



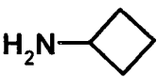
ex 11



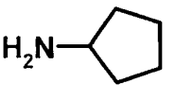
ex 12



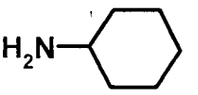
ex 13



ex 14



ex 15



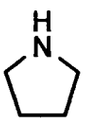
ex 16



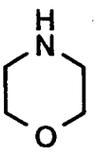
ex 17



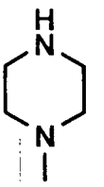
ex 18



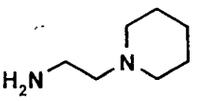
ex 19



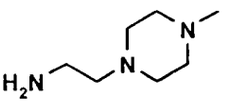
ex 20



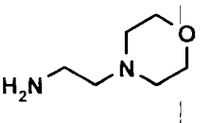
ex 21



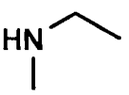
ex 22



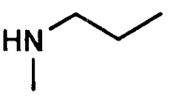
ex 23



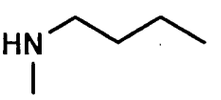
ex 24



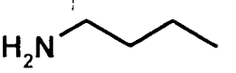
ex 25



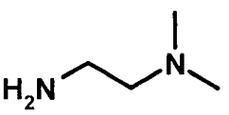
ex 26



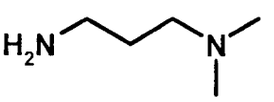
ex 27



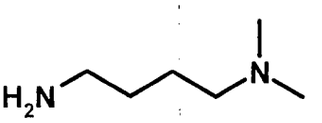
ex 28



ex 29



ex 30

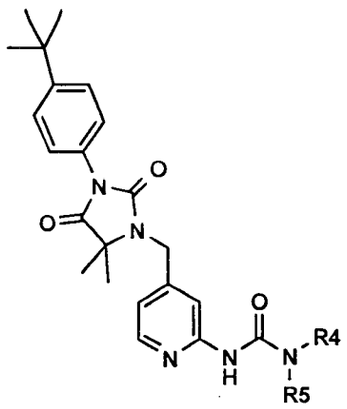


ex 31

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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).

312

7) Productos de fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que pertenecen a la fórmula (Ia):



(Ia)

en la que n y NR_4R_5 tienen las definiciones indicadas para 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 ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia).

8) Productos de fórmula (I) tal como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuyas denominaciones son los siguientes:

- 3-(4-terc-butil-feni)-5,5-dimetil-1-[2-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-{[3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]metil}pirimidin-2-il)-1,1-dimetilurea
- 3-[4-({3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}metil)piridin-2-il]-1,1-dimetilurea
- 3-[1-(N-ciclopentilglicil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona
- (2R)-2-amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenilacetamida
- (2R)-2-amino-N-{5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{[2-(piridin-3-ilamino)piridin-4-il]metil}-imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)tio]fenil]-2-fenilacetamida
- (2R)-2-amino-N-{5-[3-(2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-

dioxoimidazolin-1-il]-2-(trifluorometoxi)fenil}-2-fenilacetamida

- (2R)-2-amino-N-{5-[3-(2-[(dimetilcarbamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolin-1-il]-2-[(trifluorometil)tio]fenil}-2-fenilacetamida

- 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-4-il]metil}imidazolidina-2,4-diona

- 3-(4-terc-butilfenil)-5,5-dimetil-1-{[2-(pirimidin-5-ilamino)pirimidin-4-il]metil}-imidazolidina-2,4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereisómeras, 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 la fórmula (I) tal como los definidos en las reivindicaciones 1 a 8, así como sus profármacos, estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I).

10) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 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 farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

11) Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo, al menos uno de los medicamentos tales como los definidos en las reivindicaciones 9 y 10.

12) Las composiciones farmacéuticas tales como las definidas en las reivindicaciones anteriores, que contienen además, principios activos de otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.

13) Las composiciones farmacéuticas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque se utilizan como medicamentos, en particular para la quimioterapia de cánceres.

14) Utilización de productos de fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a inhibir la actividad de proteínas cinasas y principalmente de una proteína cinasa.

15) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación anterior o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) en la que la proteína cinasa es una proteína tirosina-cinasa.

16) Utilización de productos de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa es IGF1R.

17) La utilización de los productos de la fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o 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, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatías, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular, enfermedades en oncología y cánceres.

18) Utilización de los productos de la fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar cánceres.

315

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.

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.

21) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de las sales farmacéuticamente aceptables 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 pulmón, de ovario, de útero, de cerebro, de riñón, de laringe, del sistema linfático, de tiroides, del aparato genitourinario, del conducto que incluye la vesícula y la próstata, del cáncer de huesos, de páncreas y melanomas.

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 pulmón.

23) Utilización de los productos de la fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de los cánceres.

24) Utilización de productos de fórmula (I) tal como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres utilizados solos o asociados a otros.

25) Utilización de productos de fórmula (I) tal como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a ser utilizados solos o asociados a otros con quimioterapia o radioterapia o alternativamente asociados a otros agentes terapéuticos.

26) Utilización de los productos de la fórmula (I) según la reivindicación anterior, en la que los agentes terapéuticos pueden ser los agentes antitumorales utilizados habitualmente.

27) Productos de fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las otras reivindicaciones anteriores, como inhibidores de 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 bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), así como sus profármacos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/06 C07D401/14 C07D403/06 C07D403/14 A61K31/4166

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/070050 A (AVENTIS PHARMA S.A) 19 August 2004 (2004-08-19) page 1, lines 29,30 page 546, lines 1-3 page 506; claim 1 page 553; claim 72 page 555; claim 81	1-27
A	WO 2005/049580 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; BI, YINGZHI; HAMANN, LAWRENCE, G; MANFRE) 2 June 2005 (2005-06-02) page 64; claim 1	1-27
A	EP 0 494 819 A (ROUSSEL-UCLAF; ROUSSEL UCLAF) 15 July 1992 (1992-07-15) page 3, lines 9-17,30-39 page 4, lines 10-17	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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 novembre 2007	19/12/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Jeanjean, Fabien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2007/000079

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication 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 2005049580 A	02-06-2005	US 2005153968 A1	14-07-2005
EP 0494819 A	15-07-1992	AT 140218 T	15-07-1996
		AU 648376 B2	21-04-1994
		AU 1010692 A	16-07-1992
		CA 2059052 A1	10-07-1992
		CN 1063102 A	29-07-1992
		DE 69212007 D1	14-08-1996
		DE 69212007 T2	09-01-1997
		DK 494819 T3	12-08-1996
		ES 2089425 T3	01-10-1996
		FR 2671348 A1	10-07-1992
		GR 3020510 T3	31-10-1996
		HU 60250 A2	28-08-1992
		IE 920059 A1	15-07-1992
		JP 3383320 B2	04-03-2003
		JP 4308579 A	30-10-1992
		RU 2076101 C1	27-03-1997
		ZA 9200090 A	31-03-1993

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

321

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-075696- -00000-0000

Fecha: 2008-07-22 16:16:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 321

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 52,334
FECHA : JULIO 1 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
[redacted]ELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678329	01/07/2008	34,795,000.00

***** C O N C E P T O *****

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 : _____

C.C. 12457.841-033-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-075696- -00000-0000

Fecha: 2008-07-22 16:16:01 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 321

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

COMPLETA [X] 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 [ ]

SMT

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
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia