



Industria y Comercio

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

QF
OK
R6F

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

09-46036

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PIRAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS

CONTIENEN, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACION Y

UTILIZACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

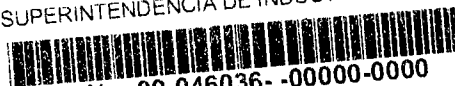
EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046036- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:25:30
Tra: 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 154

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

SOLICITUD DE:

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
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@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Kirsten BJERGARDE**
c/o Sanofi-Aventis,
Mailstop 1580 E. Hanley Blvd.,
Tucson,
Arizona 85737-9525,
Estados Unidos de América**3. Jacques MAUGER**
c/o Sanofi-Aventis,
Mailstop 1580 E. Hanley Blvd.,
Tucson,
Arizona 85737-9525,
Estados Unidos de América**5. Marcel PATEK**
c/o Sanofi-Aventis,
Mailstop 1580 E. Hanley Blvd.,
Tucson,
Arizona 85737-9525,
Estados Unidos de América**2. Mark DODSON**
c/o Sanofi-Aventis,
Mailstop 1580 E. Hanley Blvd.,
Tucson,
Arizona 85737-9525,
Estados Unidos de América**4. Anil NAIR**
c/o Sanofi-Aventis,
Mailstop 1580 E. Hanley Blvd.,
Tucson,
Arizona 85737-9525,
Estados Unidos de América**6. Michel TABART**
c/o Sanofi-Aventis,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/001851Fecha: 9 de noviembre de 2007Publicación Internacional No. WO 2008/065282 A3Fecha: 5 de junio de 2008

6

Título (54)**PIRAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN,
PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 231/038

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		FR	10 de noviembre de 2006	0609812

9	Comprobante de pago No.: 09-31,665 y 09-31,598 09-16,774	Fecha: 27 de abril de 2009 2 de marzo de 2009
---	---	--

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$325.000.oo.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.☒☐☐☒☒☐☐☐☐☐☒☐☒

11

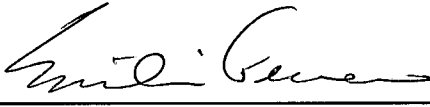
FIGURA CARACTERÍSTICA

(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

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

266/JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/065282 A3

Descripción:

Páginas 54 en el idioma original

Páginas 55 en español

Reivindicaciones: Número (s) 28

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

ME-43

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

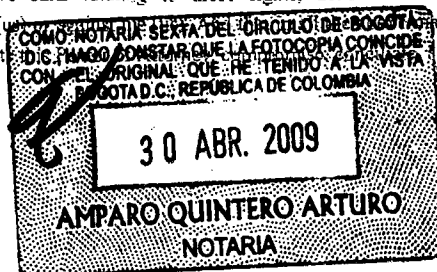
application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales 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, oposiciones u observaciones, 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or by the said attorneys, and the actions and suits they may substitute.



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.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in
por/by
Firma Signature
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

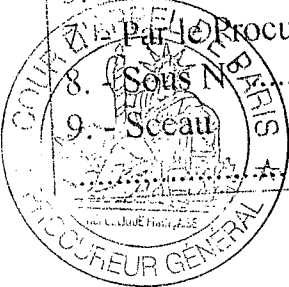
Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessus.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par le notaire
3. - agissant en qualité de notaire
4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE le 21 JUIN 2005
5. - à Paris
6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
7. - Sous N° 81902/2005
8. - Sceau
9. - Sceau

Le signature



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS



Notaires

20, rue de la Paix

75002 PARIS

Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :

2. Le présent acte public

3. a été signé par

4. agissant en qualité de

5. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

6. le

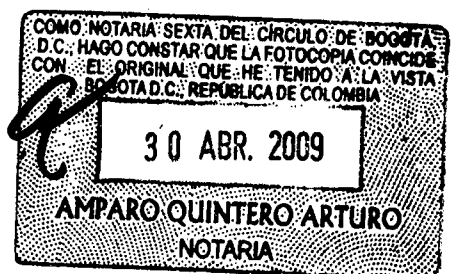
7. à

8. par

9. N°

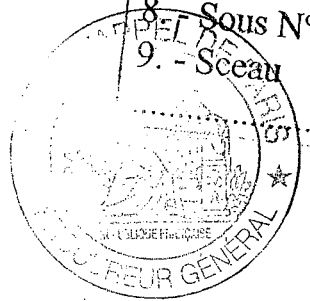
10. Signature :

Sceau/cachet :



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. - République Française
- Le présent acte public
- 2. - a été signé par M^e Koenig
- 3. - agissant en qualité de Notaire
- 4. - est revêtu du sceau de Ac. E.T.U.D.E.
- ATTESTE**
- 5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
- 7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
- 8. - Sous N° 81.903
- 9. - Sceau
- Le. [Signature] signature



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCopia COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

30 ABR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER** (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por **EMILIO FERRERO** el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.
(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 DE
DEL MINISTERIO DE JUSTI

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 DE
DEL MINISTERIO DE JUSTI

COMO NOTARIA SENTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

30 ABR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

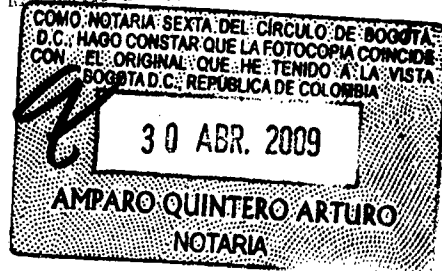
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 118 DEL
C.D. DE SEPT. 1990 No. 130.
del Ministerio de Justicia



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

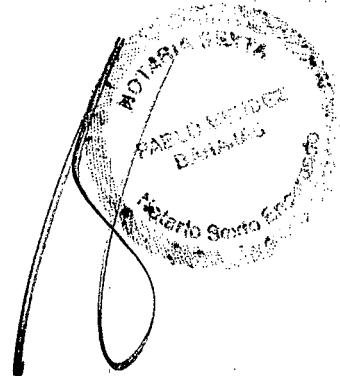
Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No. (s)

ES CON AUTENTICA(S)

12 JUL 2005

SANTAFE DE BOGOTA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Maria Eugenia Samin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

30 ABR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
5 juin 2008 (05.06.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/065282 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 231/38 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/001851

(22) Date de dépôt international :
9 novembre 2007 (09.11.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0609812 10 novembre 2006 (10.11.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, Avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BJER-
GARDE, Kirsten [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mailstop
1580 E. Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US).

DODSON, Mark [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mailstop
1580 E. Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US).
MAUGER, Jacques [FR/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mail-
stop 1580 E. Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US).
NAIR, Anil [IN/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mailstop 1580
E. Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US). PATEK,
Marcel [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mailstop 1580 E.
Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US). TABART,
Michel [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, 174 Avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

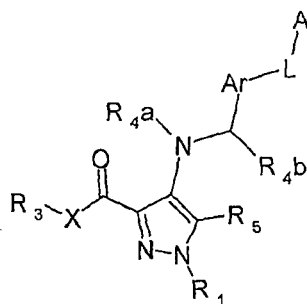
(74) Mandataires : LE PENNEC, Magali_ etc.; Sanofi Aven-
tis, Département Brevets, 174 Avenue De France, F-75013
Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SUBSTITUTED PYRAZOLES, COMPOSITIONS CONTAINING THESE, METHOD OF PRODUCTION AND USE

(54) Titre : PYRAZOLES SUBSTITUEES, COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCEDE DE FABRICATION ET UTILI-
SATION



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to new chemical compounds, particularly to substituted pyrazoles, compositions con-
taining these, and their use as drugs.

(57) Abrégé : La présente invention concerne notamment de nouveaux composés chimiques, particulièrement des pyrazoles sub-
stitués, les compositions les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

WO 2008/065282 A3



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.

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 31 juillet 2008

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
5 juin 2008 (05.06.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/065282 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 231/38 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

Marcel [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mailstop 1580 E.
Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US). TABART,
Michel [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, 174 Avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/001851

(74) Mandataires : LE PENNEC, Magali, etc.; Sanofi Aven-
tis, Département Brevets, 174 Avenue De France, F-75013
Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
9 novembre 2007 (09.11.2007)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, 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.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0609812 10 novembre 2006 (10.11.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, Avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

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

(72) Inventeurs; et

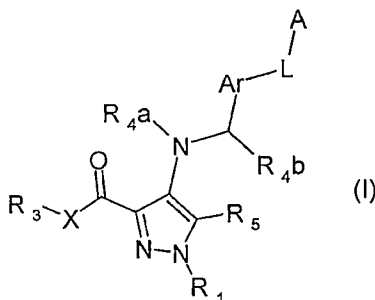
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BJER-
GARDE, Kirsten [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mailstop
1580 E. Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US).
DODSON, Mark [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mailstop
1580 E. Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US).
MAUGER, Jacques [FR/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mail-
stop 1580 E. Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US).
NAIR, Anil [IN/US]; c/o Sanofi-Aventis, Mailstop 1580
E. Hanley Blvd, Tucson, AZ 85737-9525 (US). PATEK,

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

(54) Title: SUBSTITUTED PYRAZOLES, COMPOSITIONS CONTAINING THESE, METHOD OF PRODUCTION AND USE

(54) Titre : PYRAZOLES SUBSTITUEES, COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCEDE DE FABRICATION ET UTILI-
SATION



(57) Abstract: The present invention relates to new chemical compounds, par-
ticularly to substituted pyrazoles, compositions containing these, and their use
as drugs.

(57) Abrégé : La présente invention concerne notamment de nouveaux com-
posés chimiques, particulièrement des pyrazoles substitués, les compositions les
contenant, et leur utilisation comme médicaments.

WO 2008/065282 A2

PYRAZOLES SUBSTITUEES, COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCEDE DE FABRICATION ET
UTILISATION

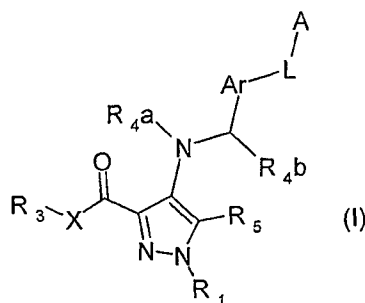
La présente invention concerne notamment de nouveaux composés chimiques, particulièrement des pyrazoles substitués, les compositions les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, et selon un premier aspect, l'invention concerne de nouveaux pyrazoles substitués spécifiques présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de protéines, en particulier des kinases.

Les protéines kinases sont une famille d'enzymes qui catalysent la phosphorylation de groupes hydroxyles de résidus spécifiques de protéines tels que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations peuvent largement modifier la fonction des protéines ; ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, la migration cellulaire ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles attractives pour traiter les maladies cancéreuses ainsi que d'autres maladies.

Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier vis-à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, on peut citer KDR, Tie2, VEGFR-1, PDGFR, FGFR, FLT1. Les kinases KDR et/ou Tie2 sont préférées.

Ces produits répondent à la formule générale (I) suivante :



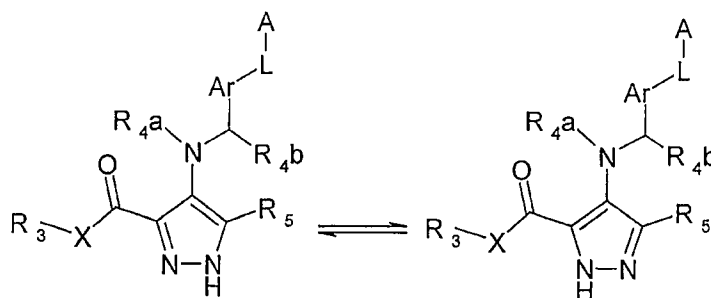
Formule (I)

dans laquelle :

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

- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par: NH-CO-NH et O-CO-NH;
- 3) R₁ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, R₆, COR₆, SO₂R₆, dans lequel R₆ est choisi parmi H, OR₇, NR₈R₉, alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué, dans lequel R₇ est choisi parmi H, phényle, alkyle, et dans lequel R₈ et R₉ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R₈ et R₉ sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 5 à 8 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N ;
- 4) X est sélectionné dans le groupe constitué par: O et NH ;
- 5) R₃ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué ;
- 6) R_{4a} est sélectionné dans le groupe constitué par : H et (C1-C4)alkyle ;
- 7) R_{4b} est sélectionné dans le groupe constitué par : H et (C1-C4)alkyle ;
- 8) R₅ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, R₁₀, CN, O(R₁₀), OC(O)(R₁₀), OC(O)N(R₁₀)(R₁₁), OS(O₂)(R₁₀), N(R₁₀)(R₁₁), N=C(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)O(R₁₁), N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₂)C(S)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)S(O₂)(R₁₁), C(O)(R₁₀), C(O)O(R₁₀), C(O)N(R₁₀)(R₁₁), C(=N(R₁₁))(R₁₀), C(=N(OR₁₁))(R₁₀), S(R₁₀), S(O)(R₁₀), S(O₂)(R₁₀), S(O₂)O(R₁₀), S(O₂)N(R₁₀)(R₁₁) ; dans lequel chaque R₁₀, R₁₁, R₁₂ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué.

Quand R₁ est H, les deux formes tautomères indiquées ci-dessous appartiennent à l'invention :



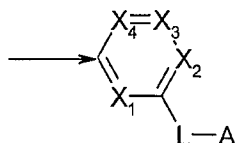
Dans les produits de formule (I), R₁ est avantageusement H.

Dans les produits de formule (I), R_3 est avantageusement H et X est avantageusement NH, ou bien, R_3 est avantageusement méthyle et X est avantageusement O.

Dans les produits de formule (I), R_5 est avantageusement H.

Un substituant Ar selon l'invention peut être choisi parmi phényle, pyridyle, thiényle, furyle, et pyrrolyle, substitué par R'_5 , dans lequel R'_5 a la même définition que R_5 .

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



dans lequel chaque X_1 , X_2 , X_3 et X_4 est indépendamment choisi parmi N et C- R'_5 , dans lequel R'_5 a la même définition que R_5 .

Plus particulièrement, R'_5 peut être sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH_2 , OCF_3 , et $CONH_2$. Un substituant Ar est avantageusement un phényle où R'_5 est H.

Un substituant A selon l'invention peut être sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle, pyrimidyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.

Plus particulièrement, un substituant A selon l'invention peut être sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué. Un substituant A est avantageusement phényle, éventuellement substitué.

Parmi les produits de formule (I) objets de la présente invention, on peut notamment citer un premier groupe de produits pour lesquels R_{4a} et R_{4b} sont H, et A, Ar, L, R_1 , X, R_3 et R_5 sont tels que définis précédemment.

Parmi les produits du premier groupe on peut notamment citer un premier sous-groupe de produits pour lesquels :

- 1) A et Ar sont des phényles, éventuellement substitués;
- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par: NH-CO-NH et O-CO-NH;
- 3) X est NH et R_3 est H, ou bien X est O et R_3 est méthyle;
- 4) R_1 , R_{4a} , R_{4b} et R_5 sont H;

Parmi ce premier sous-groupe, on peut encore citer un sous-groupe de produits pour lesquels :

- 1) A et Ar sont des phényles, éventuellement substitués;
- 2) L est NH-CO-NH;
- 5 3) X est NH et R₃ est H;
- 4) R₁, R_{4a}, R_{4b} et R₅ sont H.

Parmi les produits du premier groupe on peut notamment citer un deuxième sous-groupe de produits pour lesquels :

- 10 1) A est un phényle éventuellement substitué et Ar est une pyridine, éventuellement substituée;
- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par: NH-CO-NH et O-CO-NH;
- 3) X est NH et R₃ est H, ou bien X est O et R₃ est méthyle;
- 4) R₁, R_{4a}, R_{4b} et R₅ sont H;

Parmi ce deuxième sous-groupe, on peut notamment citer un sous-groupe de produits pour lesquels :

- 15 1) A est un phényle éventuellement substitué et Ar est une pyridine, éventuellement substituée;
- 2) L est NH-CO-NH;
- 3) X est NH et R₃ est H;
- 20 4) R₁, R_{4a}, R_{4b} et R₅ sont H;

Parmi les produits de formule (I) objets de la présente invention, on peut notamment citer un deuxième groupe de produits pour lesquels R_{4a} est H, R_{4b} est (C1-C4)alkyle, et A, Ar, L, R₁, X, R₃ et R₅ sont tels que définis précédemment.

Parmi les produits du deuxième groupe on peut notamment citer un premier sous-groupe de produits pour lesquels :

- 25 1) A et Ar sont des phényles, éventuellement substitués;
- 2) L est NH-CO-NH;
- 3) X est NH et R₃ est H;
- 4) R₁, R_{4a} et R₅ sont H;

5) R_{4b} est méthyle.

Parmi les produits de formule (I) objets de la présente invention, on peut notamment citer un troisième groupe de produits pour lesquels R_{4a} est (C1-C4)alkyle, R_{4b} est H, et A, Ar, L, R_1 , X, R_3 et R_5 sont tels que définis précédemment.

5 Parmi les produits du troisième groupe on peut notamment citer un premier sous-groupe de produits pour lesquels :

- 1) A et Ar sont des phényles, éventuellement substitués;
- 2) L est NH-CO-NH;
- 3) X est NH et R_3 est H;

10 4) R_1 , R_{4b} et R_5 sont H;

5) R_{4a} est méthyle.

Parmi les produits du troisième groupe on peut notamment citer un deuxième sous-groupe de produits pour lesquels :

- 1) A et Ar sont des phényles, éventuellement substitués;
- 15 2) L est NH-CO-NH;
- 3) X est NH et R_3 est H;
- 4) R_1 , R_{4b} et R_5 sont H;
- 5) R_{4a} est éthyle.

A peut être substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés dans le groupe
20 constitué par : H, F, Cl, Br, I, OH, SH, SO_3M , COOM, COO-alkyle, $CON(R_{14})(R_{15})$, CN, NO_2 , $N(R_{14})CO(R_{15})$, $N(R_{14})(R_{15})$, alkyle, alkyle halogéné, alkyle-OH, alkyle- $N(R_{14})(R_{15})$, alkyle- (R_{16}) , alkyle-COOM, alkyle- SO_3M , cycloalkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, O-alkyle, O-aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-aryle et S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un substituant choisi parmi alkyle, halogène, O-alkyle,
25 $N(R_{14})(R_{15})$; dans lequel R_{14} et R_{15} sont indépendamment choisis parmi H, alkyle, alkyle-OH, alkyle halogéné, alkyle- NH_2 , alkyle-COOM, alkyle- SO_3M ; dans lequel lorsque R_{14} et R_{15} sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons comportant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R_{16} est H ou un
30 hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S. Lorsque A est disubstitué, les

18

deux substituants peuvent être liés entre eux pour former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.

A peut encore être substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés dans le groupe cité ci-dessus complété par SiMe₃, S-CHF₃, SF₅.

- 5 Plus particulièrement, A peut être choisi parmi phényle, pyrazolyle ou isoxazolyle, substitué par au moins un groupe choisi parmi H, halogène, alkyle, alkyle halogéné, O-alkyle, COO-alkyle, O-alkyle halogéné. Un substituant A est avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par : phényl, 2-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl, 2-fluorophényl, 2-méthoxyphényl, 2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl, 3-méthoxyphényl, 3-fluoro-5-
- 10 (trifluorométhyl)phényl, 4-(trifluorométhoxy)phényl, 3-méthoxycarbonylphényl, 4-(trifluorométhyl)phényl, 3-(trifluorométhyl)phényl, 2-(trifluorométhyl)phényl, 3,5-diméthoxyphényl, 3-méthylphényl, 4-méthoxyphényl, 4-fluorophényl, 4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl, 4-(difluorométhoxy)phényl, 2-chloro-4-(trifluorométhyl)phényl, 4-méthylphényl, 2,5-diméthylphényl, 3,4-diméthylphényl, 2-méthylphényl, 3-éthylphényl, 3,5-
- 15 bis(trifluorométhyl)phényl, 3-fluorophényl, 2-méthoxy-5-méthylphényl, 2,5-diméthoxyphényl, 3-chloro-4-(difluorométhoxy)phényl, 2,5-difluorophényl et 4-méthyl-3-(trifluorométhyl)phényl.

- Un substituant A est encore avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par : 2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl, 3-chloro-4-fluoro-phényl, 3,4-dichloro-phényl, 3-chloro-5-
- 20 trifluorométhyl-phényl, 3-triméthylsilyl-4-fluoro-phényl, 3-trifluorométhoxy-phényl, 4-trifluorométhyl-pyridin-2-yl, 4-méthoxy-pyridin-2-yl, 3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl, 2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl, 3-trifluorométhylsulfanyl-phényl, 3-isopropyl-phényl, 3-isopropyl-4-fluoro-phényl, 3-pentafluorosulfanyl-phényl, 2-méthoxy-5-tertibutyl-phényl, 4-isopropyl-phényl, 2-chloro-4-isopropyl-phényl, 2-fluoro-5-méthyl-phényl, 2-fluoro-4-
- 25 trifluorométhyl-phényl, 2-fluoro-4-méthyl-phényl, 2-chloro-4-méthyl-phényl et 2-chloro-5-méthyl-phényl.

La présente invention comprend aussi les objets correspondant aux combinaisons des sous-groupes cités ci-dessus.

Les produits selon l'invention peuvent être sous forme :

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

et être éventuellement salifiés.

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

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

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

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

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

Les produits de l'invention sont utiles comme agents inhibiteurs d'une ou plusieurs réactions catalysées par une kinase. KDR et/ou Tie2 sont des kinases pour lesquelles les produits de l'invention seront particulièrement utiles en tant qu'inhibiteurs.

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

25 KDR

KDR (Kinase insert Domain Receptor) aussi appelée VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), est principalement exprimé dans les cellules endothéliales. Ce récepteur lie le facteur pro-angiogénique VEGF, et sert ainsi de médiateur à un signal transductionnel via l'activation de son domaine kinase intracellulaire. L'inhibition directe de
30 l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse en présence de VEGF exogène (Vascular Endothelial Growth Factor : facteur de croissance vasculaire endothélial) (Strawn et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Ce processus a été démontré notamment à l'aide de mutants VEGF-R2 (Millauer et al., *Cancer Research*,

1996, vol. 56, p.1615-1620). Le récepteur VEGF-R2 semble n'avoir aucune autre fonction chez l'adulte que celle liée à l'activité angiogénique du VEGF. En plus de ce rôle central dans le processus dynamique angiogénique, des résultats récents suggèrent que l'expression de VEGF contribue à la survie des cellules tumorales après des chimio- et radio-thérapies, soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee et al. *Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Tie2

Tie-2 (TEK) est un membre d'une famille de récepteurs à tyrosine kinase, spécifique des cellules endothéliales. Tie2 est le premier récepteur à activité tyrosine kinase dont on connaît à la fois l'agoniste (angiopoïétine 1 ou Ang1) qui stimule l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation cellulaire [S. Davis et al (1996) *Cell* 87, 1161-1169] et l'antagoniste (angiopoïétine 2 ou Ang2) [P.C. Maisonpierre et al. (1997) *Science* 277, 55-60]. L'angiopoïétine 1 peut avoir un effet synergique avec le VEGF dans les derniers stades de la néo-angiogénèse [Asahara T. *Circ. Res.*(1998) 233-240]. Les expériences de knock-out et les manipulations transgéniques de l'expression de Tie2 ou de Ang1 conduisent à des animaux qui présentent des défauts de vascularisation [D.J. Dumont et al (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 et C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La liaison d'Ang1 à son récepteur conduit à l'autophosphorylation du domaine kinase de Tie2 qui est essentielle pour la néovascularisation ainsi que pour le recrutement et l'interaction des vaisseaux avec les péricytes et les cellules musculaires lisses; ces phénomènes contribuent à la maturation et la stabilité des vaisseaux nouvellement formés [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, ont montré une inhibition de la croissance et de la vascularisation tumorale, ainsi qu'une diminution des métastases de poumon, lors d'infections adénovirales ou d'injections du domaine extracellulaire de Tie-2 (Tek) dans des modèles de xénogreffes de tumeur du sein et de mélanome.

Pour les raisons qui suivent, les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation ou angiogénèse se fait de façon inappropriée c'est-à-dire dans les cancers en général mais aussi dans des cancers particuliers tels que le sarcome de Kaposi ou l'hémoangiome infantile, l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et/ou ses douleurs associées, les maladies inflammatoires de l'intestin telle que la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn's, les pathologies de l'œil telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les rétinopathies diabétiques, l'inflammation chronique, le psoriasis.

21

L'angiogenèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir des vaisseaux pré-existants. L'angiogenèse tumorale (formation de néovaisseaux sanguins), indispensable à la croissance tumorale, est également un des facteurs essentiels de la dissémination métastatique (Oncogene. 2003 May 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Jan;1(1):27-31.).

Cette néo-vascularisation est due à la migration, puis à la prolifération et à la différenciation des cellules endothéliales sous l'influence de facteurs angiogéniques sécrétés par les cellules cancéreuses et les cellules du stroma (Recent Prog Horm Res. 2000;55:15-35; 35-6).

- 10 Le système angiotensine 1 / récepteur Tie2 joue un rôle prépondérant dans la maturation des vaisseaux en permettant le recrutement de cellules péri-endothéliales pour stabiliser le vaisseau (Cell. 1996 Dec 27;87(7):1161-9, Recent Prog Horm Res. 2004;59:51-71). Ainsi il a été montré que l'administration de la forme recombinante soluble du domaine extracellulaire du récepteur Tie-2 (exTek) inhibe l'angiogenèse tumorale dans des
- 15 modèles de tumeurs murines ainsi que le développement métastatique (Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Jul 21;95(15):8829-34 ; Cancer immunol Immunother. 2004 Jul;53(7):600-8). Dans des cellules endothéliales en culture, la stimulation de Tie-2 active la voie de la PI3 kinase, de p42/p44 voies impliquées dans la prolifération et la migration cellulaire; de la synthèse de PAF (Cell Signal. 2006 Apr 14; ahead of print) voie impliquée dans l'activité
- 20 pro-inflammatoire. La stimulation de Tie2 stimule la voie de l'Akt et inhibe l'apoptose (Exp Cell Res. 2004 Aug 1;298(1):167-77) une voie de transduction connue pour son importance dans la survie cellulaire.

L'ajout de Extek (récepteur soluble de Tie2) inhibe la formation de pseudo tubules des cellules endothéliales sur Matrigel (Cancer immunol Immunother. 2004 Jul; 53(7): 600-8.

- 25 Ces études indiquent que le système Tie-2/Angiotensine est nécessaire lors des premiers stades de la formation de bourgeons vasculaires dans les tissus adultes et qu'une fonction du récepteur Tie-2 est d'augmenter la survie des cellules endothéliales au cours de la formation des vaisseaux sanguins. De plus, l'angiopoietine-1 stimule la prolifération des cellules endothéliales lymphatiques ainsi que la lymphangiogenèse (développement des
- 30 néo-vaisseaux lymphatiques) voie d'accès privilégiés pour le développement métastatique (Blood. 2005 Jun 15; 105(12): 4649-56)

- Les processus d'angiogenèse jouent ainsi un rôle prépondérant dans la progression de nombreuses tumeurs solides. De plus, il a été montré que la probabilité d'apparition de
- 35 métastases augmente très fortement avec l'augmentation de la vascularisation de la tumeur primaire (Br J Cancer. 2002 May 20 ; 86(10): 1566-77.

Le rôle potentiel d'agents pro-angiogéniques dans les leucémies et lymphomes a été également et plus récemment documenté. En effet de manière générale il a été rapporté que des clones cellulaires dans ces pathologies peuvent être soit détruits naturellement par le système immunitaire soit basculer dans un phénotype angiogénique qui favorise leur survie puis leur prolifération. Ce changement de phénotype est induit par une sur expression de facteurs angiogéniques notamment par les macrophages et/ou une mobilisation de ces facteurs à partir de la matrice extracellulaire (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM. , *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190.

Il existe une corrélation entre le processus d'angiogenèse de la moelle osseuse et les "extramedullar disease" dans les CML (chronic myelomonocytic leukemia). Différentes études démontrent que l'inhibition de l'angiogenèse, pourrait représenter une thérapeutique de choix dans cette pathologie (Leuk Res. 2006 Jan; 30(1): 54-9 ; Histol Histopathol. 2004 oct. ;19(4): 1245-60. De plus, il est fortement suggéré que l'activation du système Tie2/angiopoietine soit impliquée dans le développement de l'angiogenèse de la moelle osseuse chez les patients atteints de myélome multiple (Blood. 2003 Jul 15; 102(2): 638-45.

L'arthrite rhumatoïde (RA) est une maladie chronique avec une étiologie inconnue. Alors qu'elle affecte de nombreux organes, la forme la plus sévère de RA est une inflammation synoviale des articulations progressive aboutissant à la destruction. L'angiogenèse semble affecter de manière importante la progression de cette pathologie. Ainsi, il a été montré que l'activation de Tie2 régule l'angiogenèse dans les tissus synoviaux favorisant le développement de l'arthrite rhumatoïde (Arthritis Rheum. 2003 Sep; 48(9): 2461-71)

Il a été montré également une sur expression de L'angiopoietin 1 et de Tie2 dans les tissus synoviaux de patients atteints d'osteoarthrite corrélée à une néovascularisation active (Shahrara S et al Arthritis Res. 2002;4(3)). Ainsi, il a été montré qu'en bloquant l'activation de Tie2 par l'utilisation d'un adénovirus produisant exTEK (récepteur Tie2 soluble) on obtient une inhibition de l'angiogenèse, du développement de l'arthrose et une protection de la dégradation osseuse dans un modèle de souris où l'arthrose est induite au collagène (Arthritis Rheum. 2005 May; 52(5):1346-8).

Les IBD (inflammatory bowel disease) comprennent deux formes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les UC (ulcerative colitis) et la maladie de Crohn's (CD). Les IBD sont caractérisées par une dysfonction immunitaire se traduisant par une production inappropriée de cytokines inflammatoires induisant l'établissement d'un système micro-vasculaire local. Cette angiogenèse d'origine inflammatoire a pour

conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction (Inflamm Bowel Dis. 2006 Jun;12(6):515-23).

Les pathologies de l'œil en relation avec des phénomènes de néo vascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge sont responsables d'une large majorité des cas de cécité dans les pays développés. Les signaux moléculaires qui contrôlent les phénomènes de néo vascularisation dans l'œil tels que les VEGFs ou les angiopoïétines sont des cibles de choix dans ces pathologies (Campochiaro PA. Expert Opin Biol Ther. 2004 Sep;4(9)). Ainsi, il a été montré qu'en bloquant l'activation de Tie2 par l'utilisation d'un adénovirus produisant exTEK (récepteur Tie2 soluble) inhibait la néovascularisation rétinienne et choroïdienne qui est la cause la plus fréquente de la perte de vision (Hum Gene Ther. 2001 Jul 1; 12(10):1311-21)

Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer.

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de tout carcinome ayant un degré de vascularisation important ou induisant des métastases ou enfin dans des pathologies de type lymphomes et leucémies.

Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une chimiothérapie ou radiothérapie adaptée et/ou en association avec d'autres composés possédant des activités anti-angiogènes comme les inhibiteurs des VEGFs ou des FGFs. Ainsi les produits de formule générale (I) sont notamment utiles pour le traitement ou la prévention d'un état pathologique caractérisé en ce que le produit est administré seul ou en association avec d'autres principes actifs notamment des anti-cancéreux tels que des produits cytotoxiques, cytostatiques, anti-angiogéniques, ou anti-métastatiques.

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

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

- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- 5 • les inhibiteurs de topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- les fluoropyrimidines telles que la 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- 10 • les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptine ainsi que les
- 15 hormones oestrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine, par exemple la CA4P, des chalcones ou de la colchicine, par exemple le ZD6126, et leurs prodrogues
- les agents anti-angiogéniques tels que le bevacizumab, le sorafenib ou le sunitinib malate
- 20 • les agents thérapeutiques inhibiteurs d'autres tyrosine kinases tels que l'imatinib, le gefitinib et l'erlotinib.

Lorsque les composés de la présente invention sont associés à un autre traitement ou à un traitement par des radiations, ces traitements peuvent alors être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien

25 en fonction du malade à traiter.

Définitions

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

Le terme « alkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone. Les substituants méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyl, butyle, 1-méthylpropyl, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, pentyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle, 3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle,

30

2,2-diméthyl-propyle, 1-éthylpropyle, hexyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 1-éthylbutyle, 2-éthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, sont des exemples de substituant alkyle.

Le terme « alkylène » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 6 atomes de carbone. Les substituants éthylène, 1-méthyléthylène, prop-1-ène, prop-2-ène, Z-1-méthylprop-1-ène, E-1-méthylprop-1-ène, Z-1,2-diméthyl-prop-1-ène, E-1,2-diméthylprop-1-ène, but-1,3-diène, 1-méthylidène-prop-2-ène, Z-2-méthylbut-1,3-diène, E-2-méthylbut-1,3-diène, 2-méthyl-1-méthylidène-prop-2-ène, sont des exemples de substituant alkylène.

Le terme « alkynyle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant au moins deux insaturations portées par une paire d'atomes de carbone vicinaux, ayant de 2 à 6 atomes de carbone. Les substituants éthyne, prop-1-yne, prop-2-yne, et but-1-yne sont des exemples de substituant alkynyle.

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

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

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

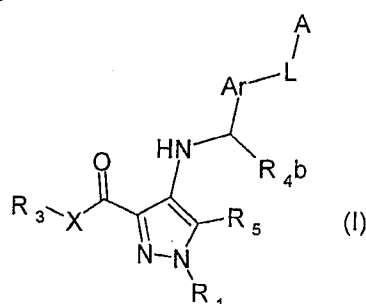
Le terme « cycloalkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 3 à 12 atomes de carbone. Les substituants cyclopropyle ; cyclobutyle ; cyclopentyle ; cyclopentène ; cyclopentadiène ; cyclohexyle ; cyclohexène ; cycloheptyle ; bicyclo[2.2.1]heptyle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

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

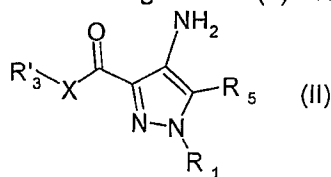
26

Le terme « substitué » fait référence à un ou plusieurs substituants différents de H, par exemple halogène; alkyle; aryle; hétéroaryle, cycloalkyle; hétérocyclyle; alkylène; alkynyle; OH; O-alkyle; O-alkylène; O-aryle; O-hétéroaryle; NH₂; NH-alkyle; NH-aryle; NH-hétéroaryle; N-alkyle-alkyle' où alkyle' et alkyle sont deux alkyles identiques ou différents; SH; S-alkyle; S-aryle; S(O₂)H; S(O₂)-alkyle; S(O₂)-aryle; SO₃H; SO₃-alkyle; SO₃-aryle; CHO; C(O)-alkyle; C(O)-aryle; C(O)OH; C(O)O-alkyle; C(O)O-aryle; OC(O)-alkyle; OC(O)-aryle; C(O)NH₂; C(O)NH-alkyle; C(O)NH-aryle; NHCHO; NHC(O)-alkyle; NHC(O)-aryle; NH-cycloalkyle; NH-hétérocyclyle.

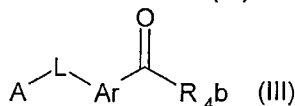
La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits de formule générale (I) suivante :



dans laquelle R₁, R₃, R_{4b}, R₅, X, Ar, L et A sont tels que définis précédemment caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (II) suivante :



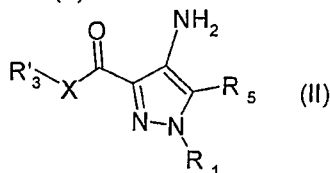
dans laquelle R'₃ est R₃ ou un précurseur de R₃, et X, R₁, R₃ et R₅ sont tels que définis précédemment, réagit avec un produit de formule (III) suivante :



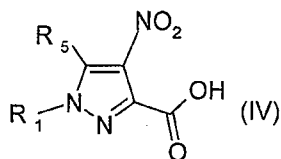
dans laquelle R_{4b}, Ar, L et A sont tels que définis précédemment, pour obtenir le produit de formule générale (I).

La présente invention a encore pour objet, à titre de produits intermédiaires, les produits de formule générale (II), pour lesquels R'₃, X, R₁ et R₅ sont tels que définis précédemment, ainsi que les produits de formule générale (III), pour lesquels Ar, L et A sont tels que définis précédemment.

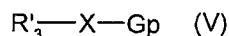
La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits intermédiaires de formule générale (II) suivante :



- 5 dans laquelle R_3 , X, R_1 et R_5 sont tels que définis précédemment, caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (IV) suivante :

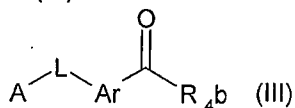


dans laquelle R_1 et R_5 sont tels que définis précédemment, réagit avec un produit de formule générale (V) suivante :

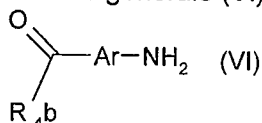


- 10 dans laquelle Gp est un groupe protecteur, X et R_3 sont tels que définis précédemment, pour obtenir le produit de formule générale (II).

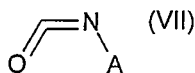
La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits intermédiaires de formule générale (III) suivante :



- 15 dans laquelle R_{4b} , Ar et A sont tels que définis précédemment, et L est NH-CO-NH, caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (VI) suivante :



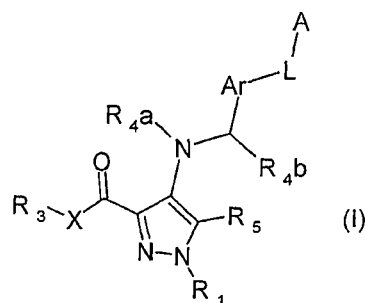
- 20 dans laquelle R_{4b} , Ar est tel que défini précédemment, réagit avec un produit de formule générale (VII) suivante :



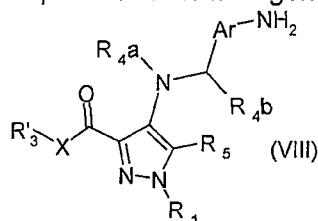
dans laquelle A est tel que défini précédemment, pour obtenir le produit de formule générale (III).

- 25 La présente invention a encore pour objet un procédé de préparation des produits de formule générale (I)

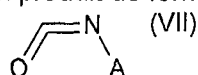
16



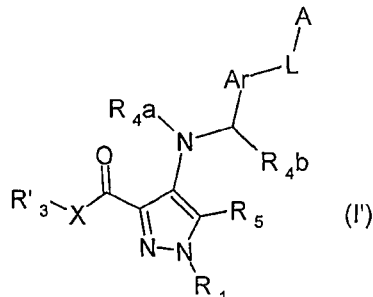
dans laquelle R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{4b} , R_5 , X , Ar et A sont tels que définis précédemment, et L est $NHCONH$, caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (VIII) suivante :



- 5 dans laquelle R'_3 est R_3 ou un précurseur de R_3 , et X , R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{4b} et R_5 sont tels que définis précédemment, réagit avec un produit de formule (VII) suivante :



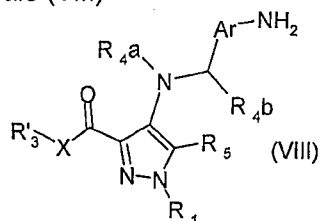
dans laquelle A est tel que défini précédemment, pour obtenir le produit de formule générale (I') de formule suivante



10

où le précurseur R'_3 est transformé en R_3 afin d'obtenir le produit de formule générale (I).

La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits intermédiaires de formule générale (VIII)

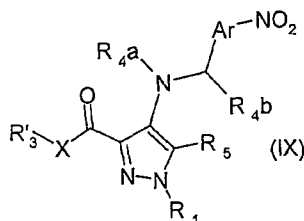


15

29

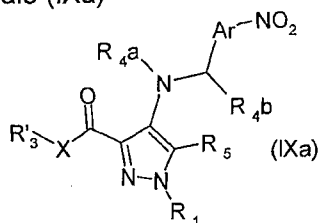
17

dans laquelle R'_3 est R_3 ou un précurseur de R_3 , et Ar, X, R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{4b} et R_5 sont tels que définis précédemment, caractérisé en ce que un produit de formule générale (IX) suivante :

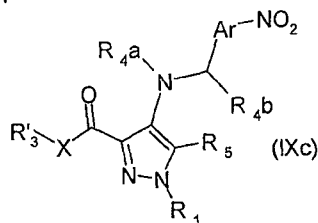


- 5 subit une réduction pour obtenir un produit de formule générale (VIII).

La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits intermédiaires de formule générale (IXa)

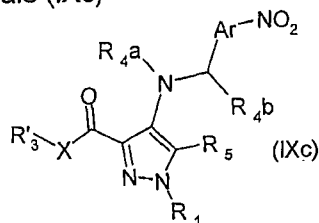


- 10 dans laquelle R'_3 est R_3 ou un précurseur de R_3 , R_{4a} est (C1-C4)alkyle, et R_{4b} est H, et X, R_1 , R_3 et R_5 sont tels que définis précédemment, caractérisé en ce que un produit de formule générale (IXc) suivante :



- 15 dans laquelle R'_3 est R_3 ou un précurseur de R_3 , R_{4a} et R_{4b} sont H, et X, R_1 , R_3 et R_5 sont tels que définis précédemment, subit une aminoalkylation pour obtenir un produit de formule générale (IXa) ci-dessus.

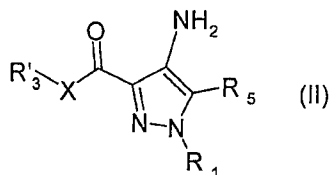
La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits intermédiaires de formule générale (IXc)



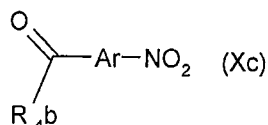
20

30

dans laquelle R'_3 est R_3 ou un précurseur de R_3 , R_{4a} et R_{4b} sont H, et Ar, X, R_1 , R_3 et R_5 sont tels que définis précédemment, caractérisé en ce que un produit de formule générale (II) suivante :

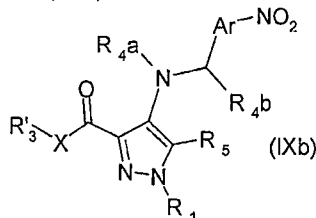


- 5 dans laquelle R'_3 , X, R_1 et R_5 sont tels que définis précédemment, réagit avec un produit de formule générale (Xc) suivante



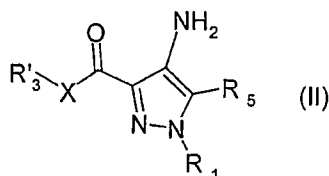
dans laquelle R_{4b} est H et Ar est tel que défini précédemment pour obtenir un produit de formule générale (IXc) ci-dessus.

- 10 La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits intermédiaires de formule générale (IXb)

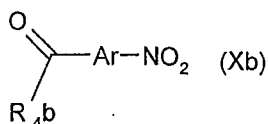


dans laquelle R'_3 est R_3 ou un précurseur de R_3 , R_{4a} est H, et R_{4b} est (C1-C4)alkyle, et Ar, X, R_1 , R_3 et R_5 sont tels que définis précédemment, caractérisé en ce que un produit de

- 15 formule générale (II) suivante :



dans laquelle R'_3 , X, R_1 et R_5 sont tels que définis précédemment, réagit avec un produit de formule générale (Xb) suivante



- 20 dans laquelle R_{4b} est (C1-C4)alkyle et Ar est tel que défini précédemment puis subit une réduction pour obtenir un produit de formule générale (IXb) ci-dessus.

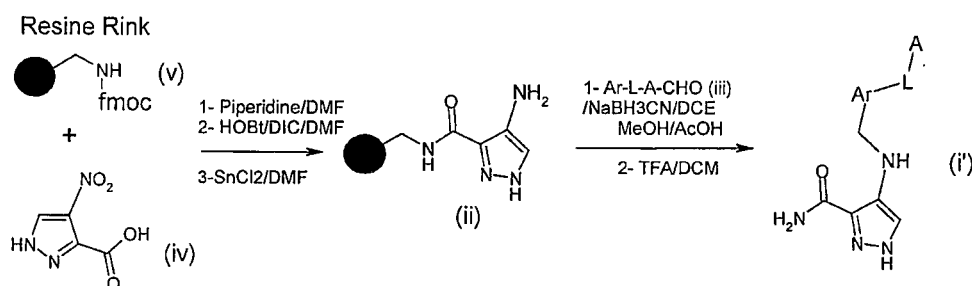
Les produits de départ utilisés sont disponibles commercialement ou sont préparés par des méthodes connues de l'homme de l'art.

On entend par groupe protecteur Gp un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont donnés dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

On entend par précurseur de R₃ est un groupe qui permet de générer, en fin de réaction ou de synthèse, un groupe R₃. Il s'agit, par exemple, d'un groupe -CH₂-résine Rink lorsque X est NH, ou encore d'un groupe 2,4-diméthoxybenzyl.

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique. Le schéma 1 ci-dessous est illustratif de la méthode utilisée pour la préparation des exemples 1 à 31. A ce titre, elle ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

Schéma 1



20 1- Préparation de la résine intermédiaire (ii)

La résine Rink (v) est gonflée dans le DMF. Le DMF est filtré puis remplacé par une solution à 50% de pipéridine dans le DMF. Après ½ heure d'agitation à température ambiante le mélange est filtré puis la résine est successivement lavée au DMF, méthanol et DMF.

25 Ensuite une solution de 3 équivalents d'acide 4-nitro-3-pyrazole carboxylique (iv), 3 équivalents de HOBt (hydroxybenzotriazole) et 3 équivalents de Diisopropyle carbodiimide (DIC) dans le DMF est additionnée à la résine. Le mélange est agité une nuit à température ambiante puis le mélange réactionnel est éliminé par filtration. La résine est lavée 3 fois au DMF, 2 fois au méthanol et 5 fois au DMF. La résine est ensuite traitée

32

avec une solution molaire de chlorure d'étain (SnCl_2), une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est éliminé par filtration. La résine est lavée 5 fois au DMF, 2 fois au méthanol et 3 fois au DCM (dichlorométhane) et 2 fois à l'éther puis séchée sous vide pour donner la résine (ii).

5

2- Préparation des produits (i') par amination réductive

Dans un vial, la résine (ii) est gonflée dans le dichloroéthane (DCE). 3 équivalents d'aldéhyde (iii) en solution dans le DMF sont additionnés suivie de 5 équivalents de cyanoborohydrure de sodium dans le méthanol contenant 10% d'acide acétique. Le mélange est porté à 80°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et la résine lavée successivement 2 fois avec du méthanol, 3 fois avec du DCM (dichlorométhane), 2 fois avec du méthanol et 3 fois avec du DCM. Les produits finaux sont obtenus par clivage avec une solution d'acide trifluoroacétique/DCM (50/50) à température ambiante pendant 2 heures. Le produit est isolé par filtration et évaporation du solvant. Le produit (i') est purifié soit par chromatographie liquide en phase normale ou par LC/MS préparative.

10
15

Matériel et méthodes

LC/MS méthode analytique A:

L'analyse est effectuée sur un spectromètre de masse Waters, modèle ZQ en mode electrospray négatif et positif (gamme de 10 à 1200 amu) connecté à un instrument HPLC Agilent HP 1100. La séparation est effectuée sur une colonne Waters Xbridge C18 (3X50 mm, 2.5 μm diamètre des particules) maintenue à 60°C, en utilisant un gradient acétonitrile/eau contenant 0.1% (v/v) d'acide formique et à un débit de 1.1 ml/min. Le gradient passe de 5 à 100% d'acétonitrile en 5 minutes, maintenu à 100% ½ minute puis ramené à 5% en 1 minute. La durée totale de la séparation est de 7 minutes. En plus de l'analyse de spectroscopie de masse, une détection UV (diode array) est effectuée aux longueurs d'onde de 210 à 400 nm ainsi qu'une mesure ELSD (evaporative light scattering) à l'aide d'un instrument Sedere Sedex 85.

20
25

LC/MS méthode analytique B:

L'analyse est effectuée sur un spectromètre de masse Waters, modèle ZQ en mode electrospray négatif et positif (gamme de 10 à 1200 amu) connecté à un instrument Waters Alliance HT. La séparation est effectuée sur une colonne Waters Atlantis dC18

30

- column (2.1x50 mm, 5 μ m diamètre des particules) maintenue à 25°C, en utilisant un gradient acétonitrile/eau contenant 0.1% (v/v) d'acide trifluoroacétique et à un débit de 0.5 ml/min. Le gradient passe de 5 à 85% d'acétonitrile en 5 minutes, puis maintenu à 90% pendant 1 minute. La durée totale de la séparation est de 7 minutes. En plus de l'analyse
- 5 de spectroscopie de masse, une détection UV (diode array) est effectuée aux longueurs d'onde de 210 à 400 nm.

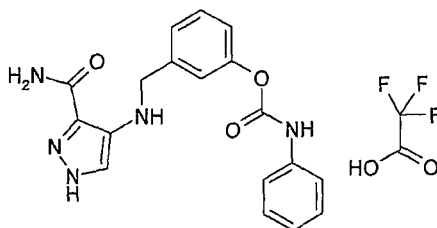
LC/MS méthode préparative C:

- Les produits sont purifiés par LC/MS préparative en utilisant un système Waters FractionLynx composé d'une pompe Waters modèle 600 pour le gradient, une pompe
- 10 Waters modèle 515 pour la régénération, d'une pompe Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur modèle 2700, 2 interrupteurs Theodyne modèle LabPro, un détecteur Waters à diode array, un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et un collecteur de fractions modèle 204. L'instrument est piloté par le logiciel Waters FractionLynx. En sortie de colonne de séparation, 1/1000 du flot est dérivé grâce à un splitter LC Picking Accurate;
- 15 ce flot est mélangé à du méthanol (débit, 0.5 ml/min) et envoyé vers les détecteurs: $\frac{3}{4}$ est envoyé vers la diode array et $\frac{1}{4}$ vers le spectromètre de masse; le reste du flot (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions. Le produit est collecté si le pic de masse est observé par FractionLynx, sinon le flot est directement éliminé. Les formules moléculaires des produits sont transmises au logiciel fractionLynx et le produit est collecté lorsque les
- 20 pics de masse $[M+H]^+$ et $[M+Na]^+$ sont détectés. Les fractions sont collectées dans des vials qui sont évaporés dans un évaporateur rotatif Jouan modèle RC10.10. Le poids de produit obtenu est déterminé en mesurant le poids du vial après évaporation du solvant. Les informations sur les colonnes et les gradients utilisés sont donnés pour chaque exemple dans la partie suivante.

25 LC/MS méthode analytique D:

- L'analyse est effectuée sur un spectromètre de masse Waters SQD en mode electrospray négatif et positif (gamme de 10 à 1200 amu) connecté à un instrument Waters Alliance HT. La séparation est effectuée sur une colonne BEH (2.1x50 mm, 1.7 μ m diamètre des
- 30 d'acide trifluoroacétique et à un débit de 1 ml/min. Le gradient passe de 5 à 100% d'acétonitrile en 2 minutes. En plus de l'analyse de spectroscopie de masse, une détection UV (diode array) est effectuée aux longueurs d'onde de 210 à 400 nm

Exemple 1: Trifluoroacétate de 4-([3-phényl]carbamoyl)oxy)benzyl] amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide



Préparation de la résine (ii) :

- 5 30 g de résine Rink (PolymerLab ; 0.99 mmol/g) est gonflée dans 150 ml de DMF. Après 10 min d'agitation, le DMF est filtré et remplacé par 150 ml d'une solution de pipéridine dans le DMF (50/50, v/v). Le mélange est maintenu 1 heure sous agitation puis filtré. La résine est lavée successivement avec 5 fois 150 ml de DMF, 2 fois 150 ml de méthanol et 3 fois 150 ml de DMF. Ensuite une solution de 14.1 g d'acide 4- nitro-3-pyrazole
- 10 carboxylique (90 mmoles, 3 équ.) et 13.8 g de HOBt (90 mmoles, 3équ.) dans 150 ml de DMF est additionnée à la résine immédiatement suivie de 13.8 ml de DIC (90 mmoles ; 3 équ.). Le mélange est maintenu 16 heures sous agitation a température ambiante. La solution est filtrée, la résine est lavée successivement avec 5 fois 150 ml de DMF, 2 fois 150 ml de méthanol et 3 fois 150 ml de DMF puis 150 ml d'une solution 1M de SnCl_2 (33
- 15 g dans 150 ml). L'agitation a température ambiante est maintenue 24 heures puis le mélange est filtré et la résine lavée avec 5 fois 150 ml de DMF, 2 fois 150 ml de méthanol, 3 fois 150 ml de DCM et 2 fois 150 ml d'éther éthylique. Après séchage sous vide on isole 31 g de résine intermédiaire (ii).

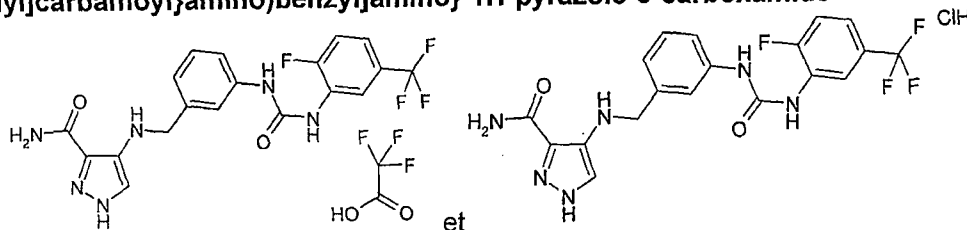
Préparation de l'exemple 1 :

- 20 100 mg de résine (ii) est gonflée dans 0.3 ml de DCE, puis 72 mg d'acide phényl-carbamic -3-formyl-phényl ester (0.3 mmoles ; ~ 3 équ.) en solution dans 0.2 ml de DMF sont additionnés suivis de 33 mg de cyanoborohydrure de sodium (0.5 mmoles ; ~5 équ.). Le mélange est chauffé à 80°C pendant 1 heure, puis filtré après refroidissement à température ambiante. La résine est ensuite lavée successivement avec 2 fois 1 ml de
- 25 MeOH, 5 fois 1 ml de DMF, 3 fois 1 ml de MeOH et 5 fois 1 ml de DCM. Le produit est clivé par traitement de la résine avec 1 ml d'une solution de TFA/DCM à 50/50. La solution est évaporée et le brut obtenu est directement purifié par HPLC préparative. 2.4 mg de produit attendu 1 est obtenu (rdt=5%). ([M+H]⁺): 352). RT= 2.49 min (Méthode A)

- 30 **Exemple 2a : Trifluoroacétate de 4-([3-([2-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl)amino)benzyl]amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide et Exemple 2b :**

35

Chlorhydrate de 4-([3-([2-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl)amino)benzyl]amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide



Préparation de la 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-(3-formyl-phényl)- urée :

- 5 Un mélange de 484 mg 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 290 µl de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate dans 4 ml de DCE est traité dans un four à micro-onde CEM Discover à 100°C pendant 10 minutes (puissance 90). Après refroidissement, le mélange est versé dans 100 ml d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium et extrait par deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les
- 10 phases organiques combinées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporée. On isole 740 mg d'aldéhyde attendu (rdt= 57%) avec une pureté LC/MS de 82%. Le produit brut est directement utilisé pour les étapes suivantes. ([M+H]⁺): 327. RT= 4.28 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 2a :

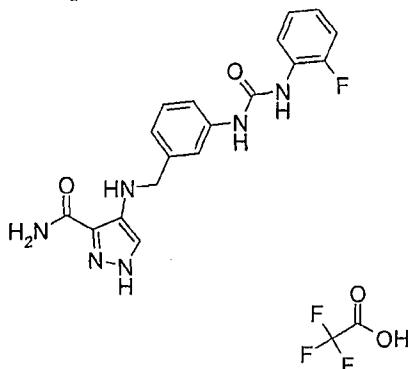
- 15 L'exemple 2a a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 1g de résine (ii), 520 mg de 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-(3-formyl-phényl)- urée (1.6 mmole, 2 équ.) et 264 mg de cyanoborohydrure de sodium (4 mmoles ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, on obtient le produit 2a. (EIMS ([M+H]⁺): 437. RT= 3.45min.(méthode A).

- 20 *Préparation de l'exemple 2b :*

- L'exemple 2b a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 1g de résine (ii), 520 mg de 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-(3-formyl-phényl)- urée (1.6 mmole, 2 équ.) et 264 mg de cyanoborohydrure de sodium (4 mmoles ; ~5 équ.). Après filtration et évaporation on isole 301 mg de produit brut (pureté LC/MS 83%). Le produit
- 25 brut est purifié sur colonne de silice en utilisant un mélange DCM/MeOH (90/10) comme éluant). 151 mg de solide jaune pâle sont isolés (rdt 43%). Le produit est dissous dans 2 ml de MeOH et est transformé en son sel de chlorhydrate par addition d'une solution 4N de HCl dans le dioxanne. Après évaporation, on isole le produit **2b** sous forme de solide jaune pâle. (EIMS ([M+H]⁺): 437. RT= 3.45min.(méthode A). H¹NMR (D₆-MeOD)
- 30 (600MHz): 4.62 (s, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.36 (2s, 2H); 7.40 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.62 (m, 1H)

36

Exemple 3 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2-fluorophényl)carbamoyl]amino}benzyl)amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



Préparation de la 1-(2-Fluoro-phényl)-3-(3-formyl-phényl)- urée :

- 5 Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 548 mg de 2-fluoro-phényl isocyanate dans 4 ml de DCE. Après refroidissement, le mélange est versé dans 100ml d'une solution saturée de potassium hydrogénosulfate et extrait par deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, séchées sur
- 10 sulfate de sodium et évaporée. On isole 864 mg d'aldéhyde attendu sous forme de gomme avec une pureté LC/MS de 77%. Une fraction cristallisée est obtenue après trituration dans l'éther éthylique. On isole 165 mg de solide ([M+H]⁺): 259. RT= 4.28 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Préparation de l'exemple 3:

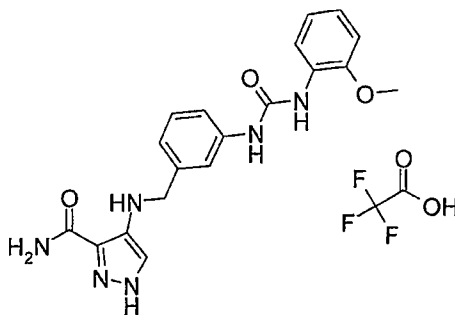
- 15 L'exemple 3 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 104 mg de 1-(2-Fluoro-phényl)-3-(3-formyl-phényl)-urée (0.4 mmole, 2 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 33 mg de produit 3 sont isolés. (rdt=43%). EIMS ([M+H]⁺): 369. RT= 3.70 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode A).

20

Exemple 4 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2-méthoxyphényl)carbamoyl]amino}benzyl)amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide

37

25



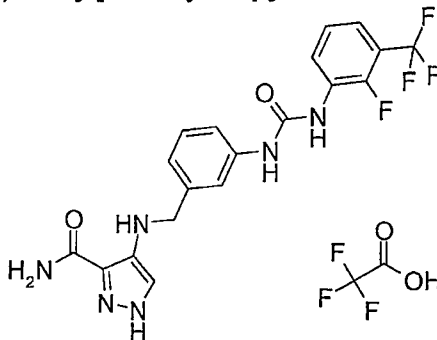
Préparation de la 1-(2-Méthoxy-phényl)-3-(3-formyl-phényl)- urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 597 mg de 2-méthoxy-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 300 mg brut d'aldéhyde attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 271. RT= 5.14 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 4:

L'exemple 4 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 162 mg de 1-(2-Méthoxy-phényl)-3-(3-formyl-phényl)-urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 10.4 mg de produit 4 sont isolés. (rdt=11%). EIMS ([M+H]⁺): 381. RT= 3.84 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode A).

Exemple 5: Trifluoroacétate de 4-{{[3-{{[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl}amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide



Préparation de la 1-(2-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-3-(3-formyl-phényl)- urée :

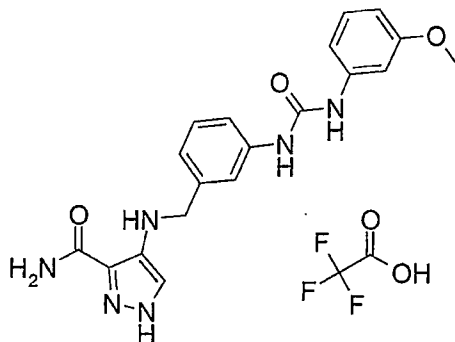
Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 820 mg de 2-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 300 mg brut d'aldéhyde attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 327. RT = 4.21 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 5 :

L'exemple 5 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 195 mg de 1-(2-Fluoro-3trifluorométhyl-phényl)-3-(3-formyl-phényl)-urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.).

- 5 Après purification par HPLC préparative, 31.4 mg de produit 5 sont isolés. (rdt=29%). EIMS ([M+H]⁺): 437. RT= 3.33 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 100%- méthode A).

Exemple 6 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3-méthoxyphényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



10

Préparation de la 1-(3-méthoxy-phényl)-3-(3-formyl-phényl)- urée :

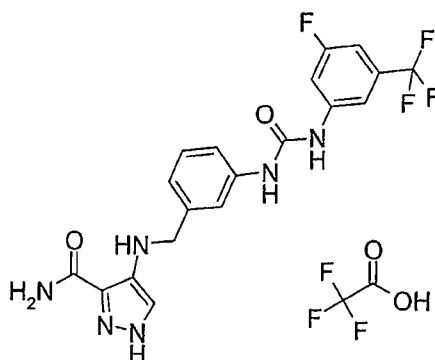
Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 597 mg de 3-méthoxy-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 598 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et
15 directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 271. RT= 5.05 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 6:

L'exemple 6 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 162 mg de 1-(3-Méthoxy-phényl)-3-(3-formyl-phényl)-urée (0.6 mmole, 3
20 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 17 mg de produit 6 sont isolés. (rdt=17%). EIMS ([M+H]⁺): 381. RT= 2.47 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 100%- méthode A).

Exemple 7: Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide

25



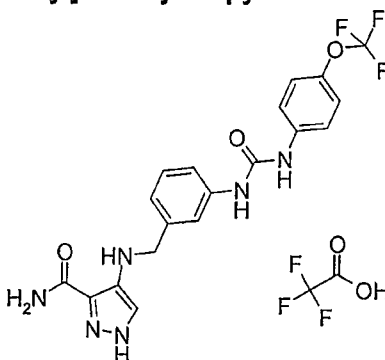
Préparation de la 1-(3-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-(3-formyl-phényl)-urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 597 mg de 3-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 924 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 327. RT= 4.48 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 7 :

L'exemple 7 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 196 mg de 1-(3-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-(3-formyl-phényl)-urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 33.6 mg de produit 7 sont isolés. (rdt=31%). EIMS ([M+H]⁺): 437. RT= 3.55 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 100%- méthode A).

Exemple 8 : Trifluoroacétate de 4-{[3-{[4-(trifluorométhoxy)phényl]carbamoyl}amino)benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide



Préparation de la 1-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-3-(3-formyl-phényl)-urée :

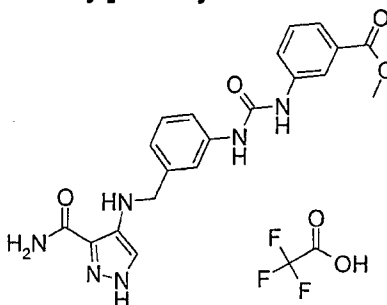
Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 812 mg de 4-trifluorométhoxy-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 558 mg d'aldéhyde brut attendu sont

isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 325. RT= 4.13 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 8 :

- L'exemple 8 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 195 mg de 1-(4-trifluorométhoxy-phényl)-3-(3-formyl-phényl)-urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 26.3 mg de produit 8 sont isolés. (rdt=24%). EIMS ([M+H]⁺): 435. RT= 3.34 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 100%- méthode A).

Exemple 9: Trifluoroacétate de 3-{[3-{[3-carbamoyl-1H-pyrazol-4-yl]amino]méthyl}phényl]carbamoyl]amino}benzoate de méthyle



Préparation de la 1-(3-Méthoxycarbonyl)-3-(3-Formyl-phényl)-urée

- Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 812 mg de l'ester méthylique de l'acide 3-Isocyano-benzoïque (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 695 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 299. RT= 2.94 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 9 :

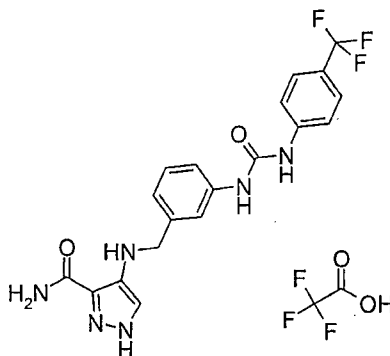
- L'exemple 9 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 180 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 25.3 mg de produit 9 sont isolés. (rdt=24%). EIMS ([M+H]⁺): 409. RT= 2.67 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 100%- méthode A).

25

Exemple 10 : Trifluoroacétate de 4-{[3-([4-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl]amino)benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide

41

29



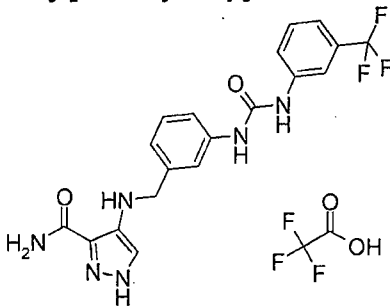
Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)-3-(4-trifluorométhyl-phényl)- urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 748 mg de 4-trifluorométhyl-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 896mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 309. RT= 4.14 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 10 :

L'exemple 10 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 185 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 20.9 mg de produit 10 sont isolés. (rdt=19%). EIMS ([M+H]⁺): 419. RT= 3.33 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 100%- méthode A).

Exemple 11 : Trifluoroacétate de 4-{[3-([3-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl)amino]benzyl}amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide

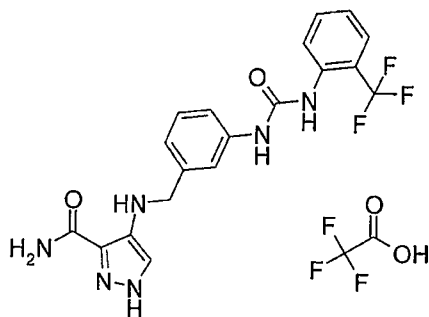


Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)-3-(3-trifluorométhyl-phényl)- urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 748 mg de 3-trifluorométhyl-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 744 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 309. RT= 4.04 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 11 :

L'exemple 11 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 185 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 25.9 mg de produit 11 sont isolés. (rdt=24%). EIMS ([M+H]⁺): 419. RT= 3.25 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 100%- méthode A).

Exemple 12 : Trifluoroacétate de 4-([3-([2-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl)amino]benzyl)amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide*Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)-3-(2-trifluorométhyl-phényl)- urée :*

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 748 mg de 2-trifluorométhyl-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 744 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 309. RT= 5.51 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

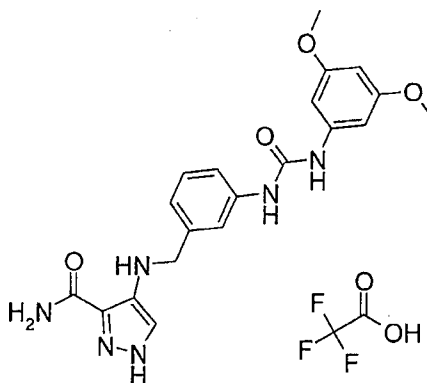
Préparation de l'exemple 12:

L'exemple 12 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 185 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 17.5 mg de produit 12 sont isolés. (rdt=16%). EIMS ([M+H]⁺): 419. RT= 2.64 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 100%- méthode A).

Exemple 13 : Trifluoroacétate de 4-([3-([3,5-diméthoxyphényl]carbamoyl)amino]benzyl)amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide

23

31



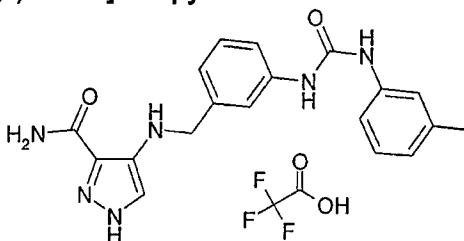
Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)-3-(3,5-dimethoxy-phényl)-urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 717 mg de 3,5-diméthoxyphényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 893 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 301. RT= 2.99 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 13 :

L'exemple 13 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 180 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 14.9 mg de produit 13 sont isolés. (rdt=14%). EIMS ([M+H]⁺): 411. RT= 4.61 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode A).

Exemple 14 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3-méthylphényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(3-tolyl)-urée :

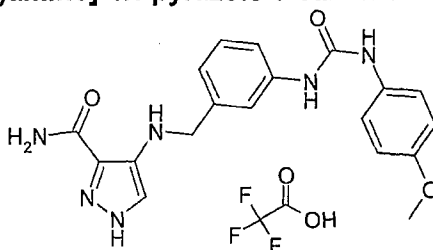
Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 533 mg de 3-tolyl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 629 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 255. RT= 3.27 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 14 :

44

L'exemple 14 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 153 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 17 mg de produit 14 sont isolés. (rdt=18%). EIMS ([M+H]⁺): 365. RT= 4.66 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 15 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(4-méthoxyphényl)carbamoyl]amino}benzyl)amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



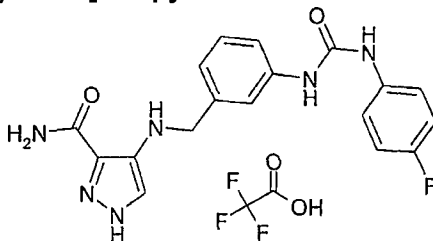
10 *Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)-3-(4-méthoxy-phényl)-urée :*

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 597 mg de 4-méthoxyphényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 747 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 271. RT= 2.53 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 15 :

L'exemple 15 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 162 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 2.6 mg de produit 15 sont isolés. (rdt=3%). EIMS ([M+H]⁺): 381. RT= 4.3 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 16: Trifluoroacétate de 4-[(3-[(4-fluorophényl)carbamoyl]amino}benzyl)amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



25

Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)-3-(4-fluoro-phényl)-urée :

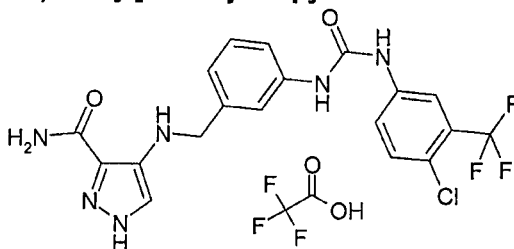
48

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 548 mg de 4-fluorophényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 760 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 259. RT= 2.86 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 16 :

L'exemple 16 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 155 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 0.6 mg de produit 16 sont isolés. (rdt=1%). EIMS ([M+H]⁺): 369. RT= 4.44 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 17: Trifluoroacétate de 4-[[3-([4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl)amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(3-trifluoro-4-chloro-phényl) urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 886 mg de 4-chloro-3-trifluorofluoro-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 117 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 343. RT= 4.66 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

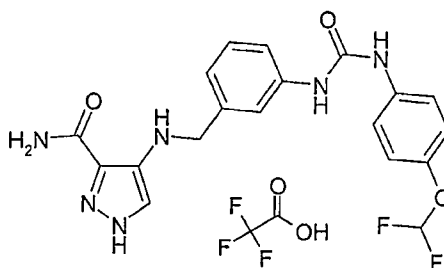
Préparation de l'exemple 17 :

L'exemple 17a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 206 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 7.3 mg de produit 17 sont isolés. (rdt=6%). EIMS ([M+H]⁺): 453. RT= 5.38 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 18: Trifluoroacétate de 4-[[3-([4-(difluorométhoxy)phényl]carbamoyl)amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide

46

34



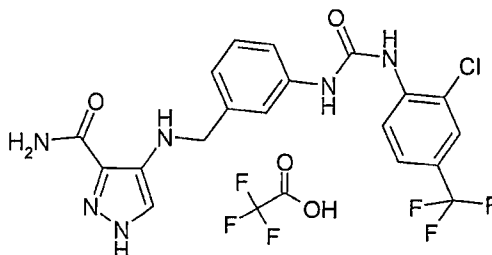
Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(4-difluorométhoxy-phényl) urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 741 mg de 4-difluorométhoxy-phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 840 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 307. RT= 3.39 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 18 :

L'exemple 18 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 184 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 28.5 mg de produit 18 sont isolés. (rdt=27%). EIMS ([M+H]⁺): 417. RT= 4.9 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 19 : Trifluoroacétate de 4-{[3-([2-chloro-4-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl)amino]benzyl}amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide



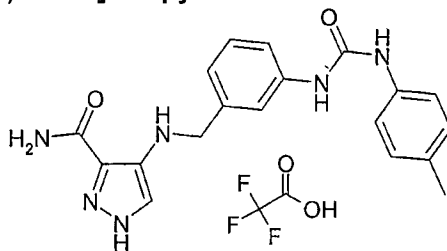
Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(2-chloro-4-trifluorométhyl-phényl) urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 886 mg de 2-chloro-4-trifluorométhyl -phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 1 g d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 343. RT = 4.66 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 19:

L'exemple 19 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 206 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 24.3 mg de produit 19 sont isolés. (rdt=22%). EIMS ([M+H]⁺): 453. RT= 5.36 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 20 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(4-méthylphényl)carbamoyl]amino}benzyl)amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



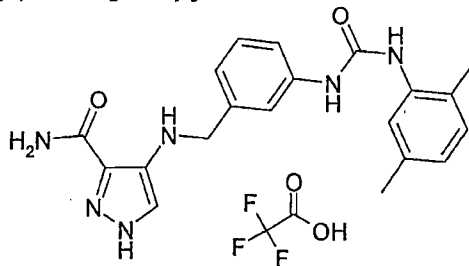
Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(4-tolyl)-urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 533 mg de 4-tolyl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 683 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 255. RT = 3.16 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 20:

L'exemple 20 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 153 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 15.3 mg de produit 20 sont isolés. (rdt=16%). EIMS ([M+H]⁺): 365. RT= 4.58 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 21 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2,5-diméthylphényl)carbamoyl]amino}benzyl)amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide (



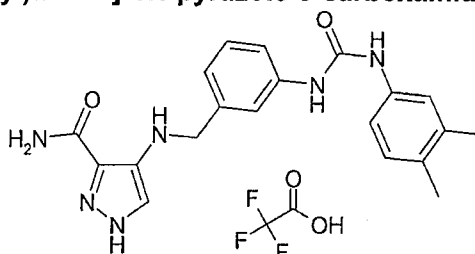
Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(2,5-diméthyl-phényl) urée :

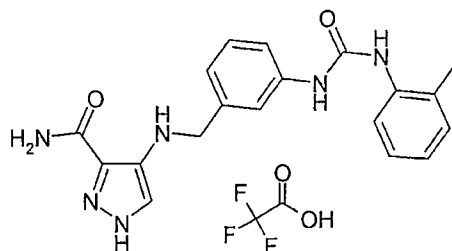
Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 589 mg 2,5-diméthyl--phényl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 660 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 269. RT= 3.39 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 21 :

L'exemple 21 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 161 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 26.7 mg de produit 21 sont isolés. (rdt=27%). EIMS ([M+H]⁺): 379. RT= 4.68 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 22 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3,4-diméthylphényl) carbamoyl]amino}benzyl)amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide





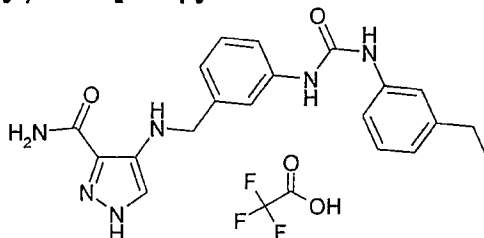
Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(2-tolyl) urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 533 mg 2-Tolyl isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 621 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 255. RT= 5.14 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 23 :

L'exemple 23 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 153 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 16.7 mg de produit 23 sont isolés. (rdt=17%). EIMS ([M+H]⁺): 365. RT= 4.5 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 24: Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3-éthylphényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



Préparation : de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(3-éthyl-phényl) urée :

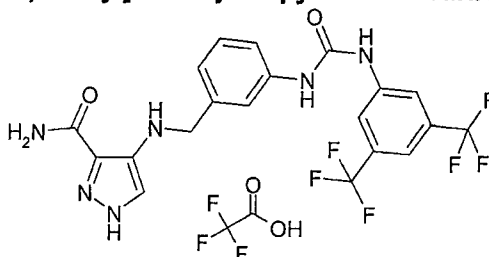
Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 589 mg 3-éthyl-phényle isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 732 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 255. RT= 5.51 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 24 :

L'exemple 24 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 160 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 12.2 mg de produit

24 sont isolés. (rdt=12%). EIMS ($[M+H]^+$): 365. RT= 4.5 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

5 **Exemple 25: Trifluoroacétate de 4-[[3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl]amino]benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide**



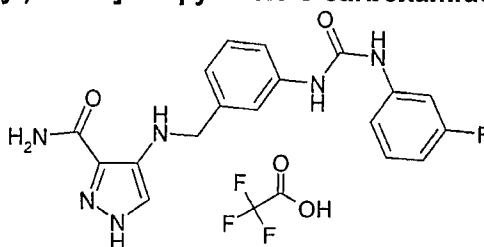
Préparation de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl) urée :

10 Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 1.02 g 3,5-bis-trifluorométhyl-phényle isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 489 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ($[M+H]^+$): 377. RT= 5.05 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 25 :

15 L'exemple 25 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 225 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 3.3 mg de produit 25 sont isolés. (rdt=4%). EIMS ($[M+H]^+$): 365. RT= 4.5 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

20 **Exemple 26: Trifluoroacétate de 4-[[3-[[3-fluorophényl]carbamoyl]amino]benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide**



Préparation de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(3-fluoro-phényl) urée :

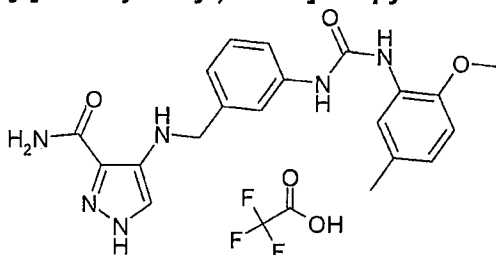
25 Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 548 mg 3-fluoro-phényle isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 723 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et

directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 259. RT= 4.04 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 26 :

L'exemple 26 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 155 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 23.5 mg de produit 26 sont isolés. (rdt=25%). EIMS ([M+H]⁺): 369. RT= 4.7 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

10 **Exemple 27 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2-méthoxy-5-méthylphényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide**



Préparation de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl) urée :

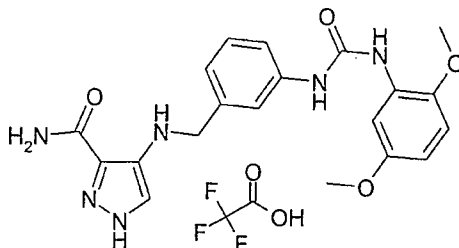
Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 653 mg de 2-Méthoxy-5-méthylphényle isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 797 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 285. RT=2.94 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 27:

L'exemple 27 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 170 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 20 mg de produit 27 sont isolés. (rdt=25%). EIMS ([M+H]⁺): 395. RT= 5 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

25

Exemple 28 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2,5-diméthoxyphényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



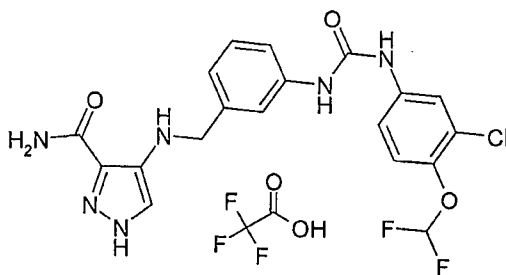
Préparation de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(2,5-diméthoxy -phényl) urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 717 mg de 2,5-Diméthoxy -phényle isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 853 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 301. RT= 4.14 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 28 :

L'exemple 28 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 170 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 11.8 mg de produit 28 sont isolés. (rdt=12%). EIMS ([M+H]⁺): 411. RT= 4.72 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 29 : Trifluoroacétate de 4-([3-([3-chloro-4-(difluorométhoxyphényl)]carbamoyl)amino)benzyl]amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide



Préparation de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(3-chloro-4-difluorométhoxy -phényl) urée :

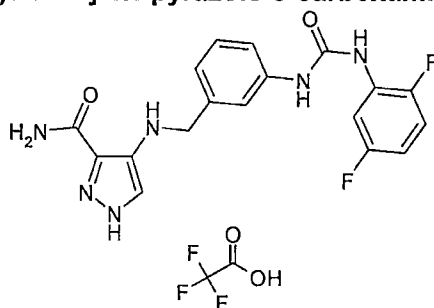
Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 878 mg de 3-chloro-4-difluorométhoxy -phényle isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 936 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 341. RT= 4.21 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 29 :

S3

L'exemple 29 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 204 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 8.3 mg de produit 29 sont isolés. (rdt=7%). EIMS ([M+H]⁺): 451. RT= 5.36 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 30 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2,5-difluorophényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



10 Préparation de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(2,5-difluoro-phényl) urée :

Le produit a été préparé tel que décrit dans l'exemple 2 à partir de 484 mg de 3-aminobenzaldéhyde (4 mmoles) (forme polymérisée) et 620 mg de 2,5-Difluoro-phényle isocyanate (4 mmoles) dans 4 ml de DCE. 952 mg d'aldéhyde brut attendu sont isolés et directement utilisés pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 277. RT= 4.13 min (gradient

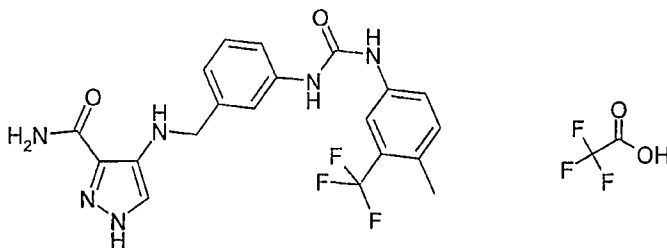
15 acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

Préparation de l'exemple 30 :

L'exemple 30 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 167 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 14.1 mg de produit

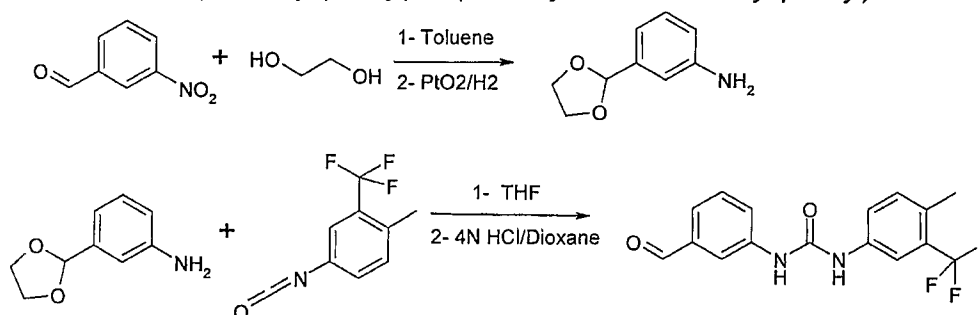
20 30 sont isolés. (rdt=14%). EIMS ([M+H]⁺): 387. RT= 4.82 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 31 : Trifluoroacétate de 4-[(3-[(4-méthyl-3-(trifluorométhyl)phényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide



59

Préparation de la 1-(3-Formyl-phényl)- 3-(4-méthyl-3-trifluorométhyl-phényl) urée



L'urée a été préparée de la façon suivante : 3 g de 3-nitrobenzaldehyde (20 mmoles), 3.4 ml d'éthylène glycol (60 mmoles) et 0.3 g d'acide para-toluène sulphonique en solution dans 250ml de toluène sont portés à ébullition pendant 4 heures puis le mélange est versé dans 100 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait avec 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous vide. Le brut est directement hydrogéné dans 20 ml de THF en présence de 160 mg d'oxyde de platine dans un appareil de Parr. Après 4 heures d'hydrogénation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite. Pour éviter toute dégradation l'aniline obtenue est laissée en solution dans le THF à la concentration de 10 mmoles/20ml et utilisée ainsi pour la formation d'urée.

2 ml de la solution d'aniline (1 mmole) est traitée avec 200 mg de 4-Méthyle-3-trifluorométhyle-phényle isocyanate pendant 4 heures à température ambiante. Le mélange est versé dans 100 ml de solution d'HCl à 10% et extrait avec 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous vide. On isole 320 mg de produit attendu sous forme de solide. (rdt quantitatif) EIMS ([M+H]⁺): 323. RT= 4.37 min (gradient acétonitrile/eau de 30 à 90%- méthode B).

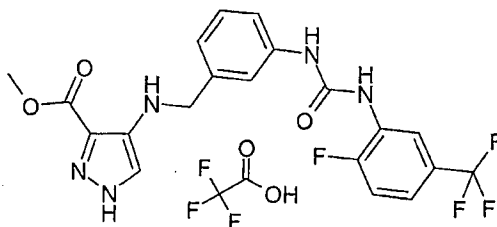
Préparation de l'exemple 31 :

L'exemple 31 a été préparé selon la méthode décrite pour l'exemple 1 en partant de 200 mg de résine (ii), 193 mg d'urée (0.6 mmole, 3 équ.) et 66 mg de cyanoborohydrure de sodium (1 mmole ; ~5 équ.). Après purification par HPLC préparative, 36.7 mg de produit 31 sont isolés. (rdt=34%). EIMS ([M+H]⁺): 433. RT= 4.64 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 32: Trifluoroacétate de 4-{[3-({[2-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl}amino)benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle

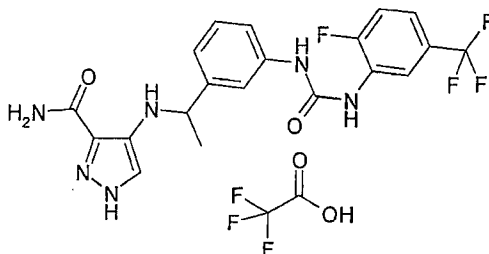
SS

43



Le composé 32 a été préparé par directe amination réductrice de l'acide 4-amino-3-pyrazole carboxylique méthyle ester. Une solution de 44 mg de l'acide 4-amino-3-pyrazole carboxylique méthyle ester (0.31 mmole) et 100 mg de la 1-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-(3-formyl-phényl) urée (voir exemple 2) dans un mélange de 0.6 ml de DCE et 0.5 ml de DMF est traitée par une solution de 59 mg de cyanoborohydrure de sodium dans 0.5 ml de méthanol et 0.05 ml d'acide acétique. Le mélange est agité 2 heures à 80°C puis refroidi et versé dans 20 ml d'eau. Le mélange est extrait avec 2 fois 20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous vide. Après purification par HPLC préparative, 20.8 mg de produit 32 sont isolés. (rdt=12%). EIMS ([M+H]⁺): 452. RT= 5.52 min (gradient acétonitrile/eau de 5 à 85%- méthode B).

Exemple 33: Trifluoroacétate de 4-(1-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)uréido]-phényl-éthylamino}-1H-pyrazole-3-carboxamide (1 :1)



Préparation de la 1-(3-acétyl-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée:

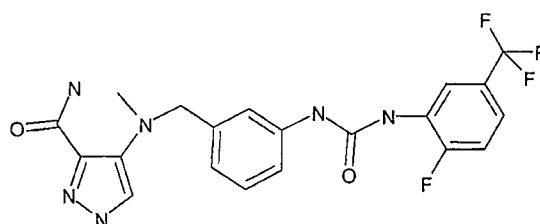
Un mélange de 181 mg de 3-aminoacétophénone (1.34 mmole) et 275 mg de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate (1.34 mmole) dans 1 ml de THF est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure, puis évaporé. Le solide est repris par de l'éther et filtré. On isole 307 mg de cétone attendue (rdt= 69%) avec une pureté LC/MS de 87%. Le produit brut est directement utilisé pour l'étape suivante. ([M+H]⁺): 341. Rét. Time: 6.06 min (méthode A).

56

Préparation de l'exemple 33 :

450 mg de résine I (0.45 mmol) est gonflée dans 2 ml de DCE, puis 307 mg de 1-(3-acétyl-phényl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée (0.9 mmoles ; 2 équ.) en solution dans 2 ml de DMF sont additionnés suivis de 149 mg de cyanoborohydrure de sodium (2.25 mmoles ; 5 équ.). Le mélange est traité dans un four à micro-onde CEM Discover à 100°C pendant 10 minutes (puissance 90) La résine est ensuite lavée successivement avec 2 fois 2 ml de MeOH, 3 fois 2 ml de dichlorométhane, 2 fois 2 ml de MeOH et 3 fois 2 ml de dichlorométhane. Le produit est clivé par traitement de la résine avec 4 ml d'une solution d'acide trifluoroacétique/dichlorométhane à 50/50. La solution est évaporée et le brut obtenu est directement purifié par HPLC préparative. Après lyophilisation, 13.5 mg de produit attendu est obtenu (solide blanc, rdt=5%). ([M+H]⁺: 451). RT: 4.77 min (Méthode A)

Exemple 34 : 4-({3-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-benzyl}-méthyl-amino)-1h-pyrazole-3-carboxamide



A une solution de 0.25g de 4-[(3-amino-benzyl)-méthyl-amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide dans 25ml de THF anhydre on ajoute à 20°C une solution de 0.14ml de 1-fluoro-2-isocyanato-4-trifluorométhyl-benzène. Le milieu réactionnel est agité 12h à 20°C, puis dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 50ml d'eau distillée, puis décantée, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (15g de silice cartouche Merck de granulométrie de 15 à 45µm, diamètre de colonne 2.2 cm, fractions de 5ml, débit de 10ml/min, éluant dichlorométhane 95 méthanol 5 –en volumes). Les fractions 35 à 95 sont réunies, évaporées à sec sous pression réduite. On obtient 0.02g de 4-({3-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-benzyl}-méthyl-amino)-1h-pyrazole-3-carboxamide sous la forme d'un solide. ([M+H]⁺: 451). RT: 3.55 min (Méthode A)

Le 4-[(3-amino-benzyl)-méthyl-amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide est obtenu de la façon suivante :

- A une solution de 1.26g de 4-[méthyl-(3-nitro-benzyl)-amino]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide dans 90 ml d'éthanol absolu on ajoute par petites portions 3.6g de chlorure d'étain dihydrate à 20°C. Le milieu réactionnel est agité 15h à 20°C, puis amené à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 500ml d'un mélange chlorure de méthylène 90 / méthanol 10 (en volumes) et 500 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de potassium. Ce milieu est agité à 20°C pendant 2h, puis filtré. Le solide obtenu après filtration est extrait deux fois par un mélange de 100ml de chlorure de méthylène 90 méthanol 10 (en volumes), les phases liquides sont réunies, décantées. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 200ml de chlorure de méthylène, les phases organiques sont réunies, lavées par 300ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. On obtient 0.6g de 4-[(3-amino-benzyl)-méthyl-amino]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide sous la forme d'une meringue crème. ([M+H]⁺): 246). RT: 0.3 min (Méthode A)
- 15 Le 4-[méthyl-(3-nitro-benzyl)-amino]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide est préparé de la façon suivante :
- A une solution de 2.49g de 4-[méthyl-(3-nitro-benzyl)-amino]-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid 2,4-diméthoxy-benzylamide dans 30ml de toluène on ajoute 4.45g d'acide paratoluènesulfonique monohydrate, puis on chauffe le milieu réactionnel au reflux du toluène pendant 17h. Après refroidissement à température ambiante du milieu réactionnel, on ajoute 15ml de méthanol, puis 700ml d'acétate d'éthyle, puis enfin 300ml d'eau distillée. On ajuste le pH de ce milieu à une valeur de 11 par ajout de 100ml d'une solution aqueuse 1N de soude. Cette solution est filtrée, le solide est extrait deux fois par 30ml d'acétate d'éthyle, les phases liquides sont réunies, puis décantées. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 200ml de chlorure de méthylène, les phases organiques sont réunies, lavées par 300ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. On obtient 1.41g de 4-[méthyl-(3-nitro-benzyl)-amino]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide sous la forme d'un solide beige fondant à 166°C. ([M+H]⁺): 276). RT: 2.61 min (Méthode A)
- 30 Le 4-[méthyl-(3-nitro-benzyl)-amino]-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid 2,4-diméthoxy-benzylamide est obtenu de la façon suivante :
- Une solution de 1.61g de 4-(3-nitro-benzylamino)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid 2,4-diméthoxy-benzylamide, 1.25g de paraformaldéhyde et 0.94g de sulfate de magnésium anhydre dans 70ml d'acide acétique glacial est agitée à température ambiante pendant 4h. On ajoute ensuite à cette solution 1.23g de cyanoborohydrure de sodium par petites

fractions. Le milieu réactionnel est agité 2h à température ambiante, puis coulé sur 300ml d'une solution aqueuse de soude 5N et 120g de glace pilée en ajustant le pH à 11. On ajoute ensuite 300ml d'une solution saturée en chlorure de sodium. Cette solution est filtrée, le solide lavé trois fois par 60ml d'eau distillée. Le solide ainsi recueilli
5 est séché à l'air. On obtient 1.51g de 4-[méthyl-(3-nitro-benzyl)-amino]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 2,4-diméthoxy-benzylamide sous la forme d'un solide jaune pâle. ([M+H]⁺): 426). RT: 3.87 min (Méthode A)

Le 4-(3-nitro-benzylamino)-1H-pyrazole-3- carboxylique-acide-2.4-diméthoxy benzylamide est obtenu de la façon suivante :

- 10 A une solution de 15.43g de 4-amino-1-H-pyrazole-3-carboxylique acid-2,4-diméthoxy-benzylamide chlorhydrate et 7.01g de diisopropyléthylamine dans 490ml de tétrahydrofurane anhydre on ajoute 8.2g de 3-nitro-benzaldéhyde et 5.9g de sulfate de magnésium anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1h30, laissé revenir à 20°C puis refroidi à 5°C à l'aide d'un bain eau glacée. On ajoute à la
15 suspension crème obtenue, par petites portions 15.5g de cyanoborohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité 5 minutes à 5°C puis on laisse revenir à température ambiante. Laisser agiter à température ambiante pendant 20heures. La solution trouble orangé-marron obtenue est coulée sur 1500ml eau distillée. On ajoute 1000ml de dichlorométhane à la solution laiteuse marron clair obtenue. Après agitation, puis
20 décantation de la phase chlorométhylénique, on extrait de nouveau la phase aqueuse avec deux fois 500ml de dichlorométhane .Les phases organiques sont réunies puis lavées avec 500ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur papier, puis amenées à sec à l'évaporateur rotatif (Temp. 40°C P : 15mbar). On obtient 27.19g d'un solide jaune marron collant qui est
25 recristallisé dans 360 ml d'acétonitrile au reflux. On obtient un premier lot de 7.7g de 4-(3-nitro-benzylamino)-1H-pyrazole-3- carboxylique-acide-2.4-diméthoxy benzylamide sous la forme d'un solide jaune.

- Le filtrat acétonitrile est récupéré puis amené à sec à l'évaporateur rotatif (temp.40°C P : 15mbar). On obtient 19.7g d'une masse collante ocre qui est triturée à 20°C avec 50ml
30 d'acétonitrile pendant 1heure. La suspension obtenue est filtrée sur VF n°3, lavée avec deux fois 15ml d'acétonitrile. On obtient après séchage à l'air puis en étuve heraeus (temp.40°C P : 0.2mbar) un deuxième lot de 6.59g de 4-(3-nitro-benzylamino)-1H-pyrazole-3- carboxylique-acide-2.4-diméthoxy benzylamide sous la forme d'un solide
jaune.
35 ([M+H]⁺): 412). RT: 3.93 min (Méthode A)

59

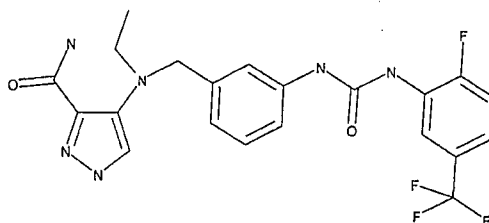
Le 4-Amino-1H pyrazole-3-carboxylique acide-2.4- diméthoxy-benzylamide est préparé de la façon suivante :

A une suspension de 10.72g de 4-nitro-1H-pyrazole-3-carboxylique acid_2,4-diméthoxy-benzylamide dans 600ml d'éthanol absolu on ajoute par petites portions 27.64g de chlorure d'étain dihydrate. Le milieu réactionnel est agité 48 heures à 20°C. La solution limpide marron obtenue est amenée à sec à l'évaporateur rotatif La meringue marron claire obtenue est reprise avec 700ml d'un mélange 90/10 en volumes de chlorure de méthylène / méthanol. A la solution brune obtenue on ajoute 700ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La suspension crème obtenue est agitée 1heure à température ambiante. On ajoute 30g de Clarcel Flo à la suspension puis on laisse agiter 10 minutes à température ambiante. On filtre, le gâteau est lavé avec 2 fois 250ml de mélange 90/10 en volumes de chlorure de méthylène / méthanol. Le solide est essoré, on récupère le filtrat puis on le transvase en ampoule à décanter. On décante la phase chlorométhylénique puis on extrait à nouveau la phase aqueuse avec 2 fois 250ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur papier puis amenées à sec à l'évaporateur rotatif. On obtient 8.53g de 4-amino-1H pyrazole-3-carboxylique acide-2.4-diméthoxy-benzylamide sous la forme d'un solide rose pâle. ([M+H]⁺):277). RT: 2.36 min (Méthode A)

Le 4-nitro-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 2,4-diméthoxy-benzylamide est obtenu de la façon suivante :

A une solution de 28.76g de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl carbodiimide chlorhydrate, et 20.27g de 1-hydroxybenzotriazole dans 100ml de diméthylformamide on ajoute 23g de 2,4-diméthoxy benzylamine, puis 20.04g de 4-nitro-3-pyrazole carboxylique acide à 98%. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures. La solution jaune limpide obtenue est alors coulée sur 1000ml eau distillée. On obtient une suspension blanche qui est abandonnée 1heure à température ambiante. On filtre la suspension, on lave le gâteau avec 3 fois 250ml eau distillée. Le solide obtenu est essoré, séché à l'air puis en étuve Héraeus sous vide (temp. 40°C P : 0.2mbar). On obtient 40.65g d'un solide blanc, qui est trituré dans 750ml d'isopropanol au reflux pendant 20 minutes. La suspension obtenue est refroidie dans un bain eau +glace pendant 2 heures, puis filtrée. Le gâteau est lavé avec 2 fois 100ml d'isopropanol puis 2 fois 100ml d'éther isopropylique. Le solide obtenu est séché à l'air puis en étuve Héraeus (temp.40°C P : 0.2mbar). On obtient 32.16g de 4-Nitro-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 2,4-diméthoxy-benzylamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 204°C. ([M+H]⁺):307). RT: 3.12 min

Exemple 35 : 4-(Éthyle-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-benzyl}-amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide



- 5 Le 4-(Éthyle-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-benzyl}-amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide est préparé par condensation du 1-fluoro-2-isocyanato-4-trifluorométhyl-benzène sur le 4-[(3-amino-benzyl)-éthyl-amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide selon le mode opératoire décrit à l'exemple 34, ce dernier dérivé étant lui même préparé à partir du 4-[(3-nitro-benzyl)-éthyl-amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide
- 10 selon le mode opératoire décrit également à l'exemple 34.

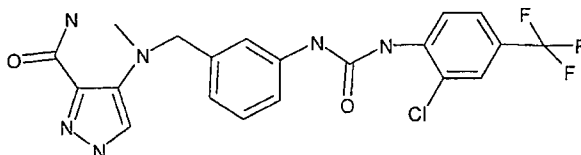
Le 4-[(3-nitro-benzyl)-éthyl-amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide est obtenu de la façon suivante :

- Une solution de 2.2g de chlorhydrate de 4-amino-1H pyrazole-3-carboxylique acide-2.4-diméthoxy-benzylamide, 1.3ml de diisopropyléthylamine dans 70 ml de THF est agitée
- 15 pendant cinq minutes, puis on ajoute à cette solution 1.2g de 3-nitrobenzaldéhyde et 0.85 g de sulfate de magnésium. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant une heure, puis après refroidissement à 45°C on ajoute par petites portions 7.4g de triacétoxy borohydrure de sodium, puis on chauffe à nouveau au reflux pendant trois heures. Comme tout le produit de départ n'a pas disparu, après refroidissement à 45°C
- 20 on ajoute par petites portions 7.4g de triacétoxy borohydrure de sodium, puis on chauffe à nouveau au reflux pendant deux heures. Après refroidissement à température ambiante du milieu réactionnel, on le coule sur 350ml d'eau distillée. La solution laiteuse jaune pâle ainsi obtenue est amenée à pH8-9 par ajout de 60 ml d'une solution aqueuse de soude 2N. On ajoute 250ml de dichlorométhane, puis après décantation,
- 25 puis extraction de la phase aqueuse avec deux fois 150ml de dichlorométhane, on réunit les phases organiques, on lave avec 250ml de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 3.19g d'une huile collante qui est chromatographiée sur colonne de silice (90g de silice cartouche Merck de granulométrie de 15 à 45µm, diamètre de
- 30 colonne 4.7 cm, fractions de 15ml, débit de 18ml/min, éluant acétate d'éthyle 70 cyclohexane 30 -en volumes). Les fractions 34 à 110 sont réunies, évaporées à sec

61

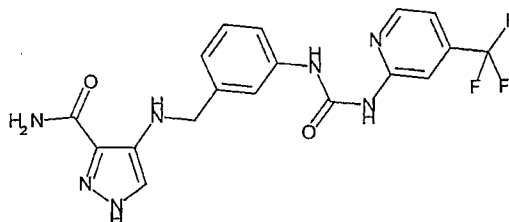
sous pression réduite. On obtient 2.22g de 4-[(3-nitro-benzyl)-éthyl-amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide sous la forme d'une meringue jaune. ([M+H]⁺): 453). RT: 4.02 min (Méthode A)

5 **Exemple 36 : 4-({3-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-benzyl}-méthyl-amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide**



Le 4-({3-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-benzyl}-méthyl-amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide est obtenu par condensation du 1-chloro-2-isocyanato-4-trifluorométhyl-benzène sur le 4-[(3-amino-benzyl)-méthyl-amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide selon le mode opératoire décrit à l'exemple 34. ([M+H]⁺): 467). RT: 3.81 min (Méthode A)

15 **Exemple 37 : 4-{3-[3-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-ureido]-benzylamino}-1H-pyrazole-3-carboxamide**



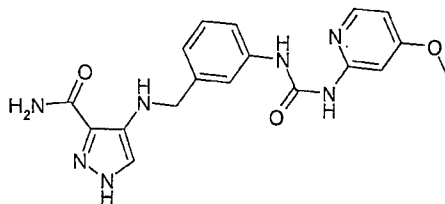
A une solution de 0.12g de 4-(3-amino-benzylamino)-1H-pyrazole-3-carboxamide dans 5ml de THF anhydre on ajoute à 20°C 88µl de triéthylamine et 0.18g de (4-trifluorométhyl-pyridin-2-yl) carbamic acid phényl ester. Le milieu réactionnel est chauffé 20 mn au microonde, puis, après refroidissement, dilué par 25ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par deux fois 15ml d'eau distillée, puis décantée, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (15g de silice cartouche Merck de granulométrie de 15 à 45µm, diamètre de colonne 2.2 cm, fractions de 3.5ml, débit de 7ml/min, éluant acétate d'éthyle). Les fractions 36 à 60 sont réunies, évaporées à sec sous pression réduite. On obtient 0.06g de 4-{3-[3-(4-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-ureido]-

benzylamino}-1H-pyrazole-3-carboxamide sous la forme d'un solide blanc. ([M+H]⁺): 420). RT: 0,78 min (Méthode D).

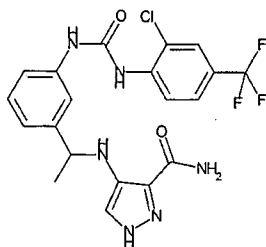
Le (4-trifluorométhyl-pyridin-2-yl) carbamic acid phényl ester est préparé de la façon suivante :

- 5 A une solution de 2-amino-4-trifluorométhyl-pyridine dans 65 ml de tétrahydrofurane anhydre on ajoute 0.81ml de pyridine, on refroidit le mélange réactionnel à 5°C puis on ajoute à cette température 0.95ml de phénylchloroformiate. Après agitation 2h à 5°C, on laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante, puis on le coule sur 20ml d'eau distillée en maintenant la température à 20°C. On ajoute ensuite 50ml d'acétate d'éthyle, on décante, la phase aqueuse est extraite deux fois par 20ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de Magnésium , filtrées puis évaporées à sec. Le solide obtenu est trituré dans 10ml de diisopropyl éther. On obtient 1.07g de 4-trifluorométhyl-pyridin-2-yl) carbamic acid phényl ester sous la forme d'un solide blanc fondant à 161°C. ([M+H]⁺): 281). RT:4,30min (Méthode A)

Exemple 38 : 4-{3-[3-(4-méthoxy-pyridin-2-yl)-ureido]-benzylamino}-1H-pyrazole-3-carboxamide



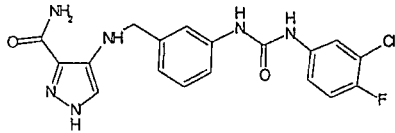
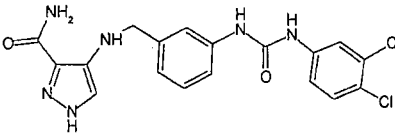
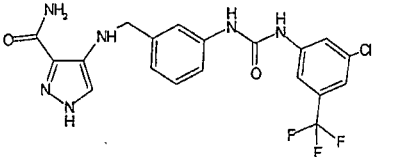
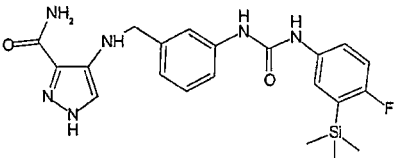
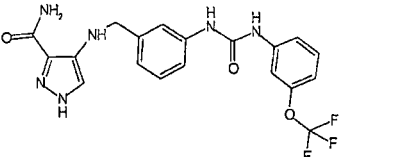
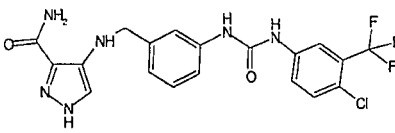
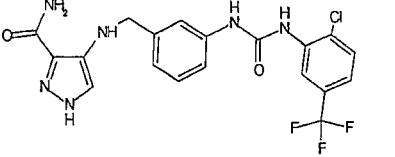
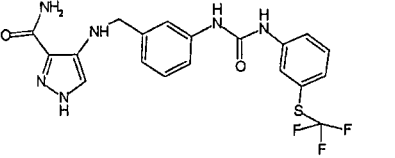
- 20 **Exemple 39 : (RS)-4-(1-{3-[3-(2-Chloro-4-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-éthylamino)-1H-pyrazole-3-carboxamide**

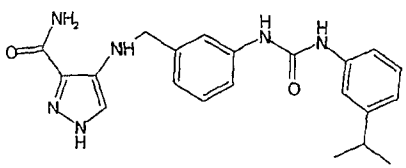
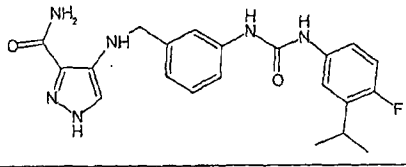
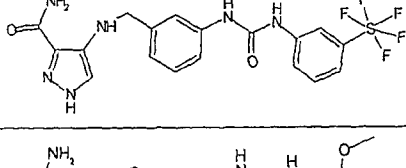
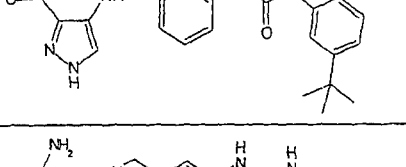
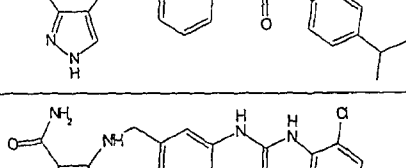
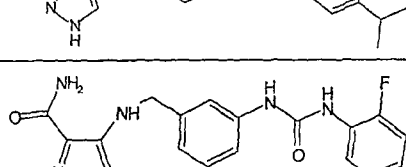
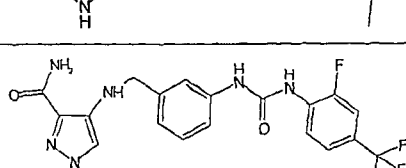
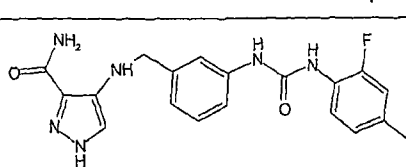
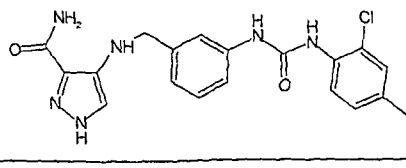


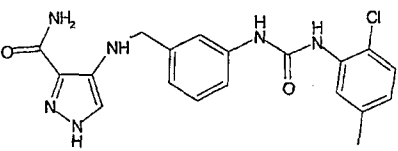
25

Les exemples 40 à 58, décrits dans le tableau A ci-dessous, sont obtenus ou pourraient être obtenus par condensation des isocyanates correspondants sur le 4-[(3-amino-benzyl)-amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide selon le mode opératoire décrit à l'exemple 34.

Tableau A

Exemple N°	Structure	[M+H] ⁺ (Méthode D)	RT (min)
40		403	0,78
41		419	0,91
42		453	0,96
43		442	n.d.
44		435	n.d.
45		453	0,92
46		454	n.d.
47		451	0,91

48		393	0,86
49		411	n.d.
50		477	n.d.
51		437	0,96
52		393	0,86
53		428	n.d.
54		383	0,74
55		437	0,89
56		383	0,74
57		399	0,8

58		399	0,81
----	---	-----	------

n.d. non déterminé

Détermination de l'activité des composés – Protocoles expérimentaux

1. KDR

- 5 L'effet inhibiteur des composés est déterminé dans un test de phosphorylation de substrat par l'enzyme KDR *in vitro* par une technique de scintillation (plaque 96 puits, NEN).
- Le domaine cytoplasmique de l'enzyme KDR humaine a été cloné sous forme de fusion GST dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac. La protéine a été exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 60 % d'homogénéité.
- 10 L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 2.5 mM EGTA, 10 mM b-glycérophosphate, pH = 7.2, en présence de 10 mM MgCl₂, 100 µM Na₃VO₄, 1 mM NaF. 10 µl du composé sont ajoutés à 70 µl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme KDR à 4°C. La réaction est lancée en ajoutant 20 µl de solution contenant 2 µg de substrat (fragment SH2-SH3 de la PLCγ exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2 µCi γ ³³P[ATP] et 2 µM ATP froid. Après 1 heure
- 15 d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 µl) de 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée dans chaque puits en utilisant un compteur de radioactivité Top Count NXT (Packard).
- 20 Le bruit de fond est déterminé par la mesure de la radioactivité dans quatre puits différents contenant l'ATP radioactif et le substrat seul.
- Un contrôle d'activité totale est mesuré dans quatre puits différents contenant tous les réactifs (γ ³³P-[ATP], KDR et substrat PLCγ) mais en l'absence de composé.
- L'inhibition de l'activité KDR avec le composé de l'invention est exprimée en pourcentage
- 25 d'inhibition de l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.
- Le composé SU5614 (Calbiochem) (1 µM) est inclus dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

2. Tie2

66

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

- 5
- L'effet inhibiteur des molécules est déterminé dans un test de phosphorylation de PLC par Tie2 en présence de GST-Tie2 purifiée à environ 80% d'homogénéité. Le substrat est composé des fragments SH2-SH3 de la PLC exprimée sous forme de protéine de fusion GST.
- 10
- L'activité kinase de Tie2 est mesurée dans un tampon MOPS 20mM pH 7.2, contenant 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 10 mM de glycérophosphate. Dans une plaque 96 puits FlashPlate maintenue sur glace, on dépose un mélange réactionnel composé de 70 µL de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme GST-Tie2 par puits. Ensuite 10 µL de la molécule à tester diluée dans du DMSO à une concentration de 10 % maximum sont ajoutés. Pour une concentration donnée, chaque mesure est effectuée en quatre
- 15
- exemplaires. La réaction est initiée en ajoutant 20 µl de solution contenant 2 µg de GST-PLC, 2 µM d'ATP froid et 1 µCi ³³P[ATP]. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100µl) d'EDTA à 200 mM. Après élimination du tampon d'incubation, les puits sont lavés trois fois avec 300 µL de PBS. La radioactivité est mesurée sur un MicroBeta1450 Wallac.
- 20
- L'inhibition de l'activité Tie2 est calculée et exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

Résultats :

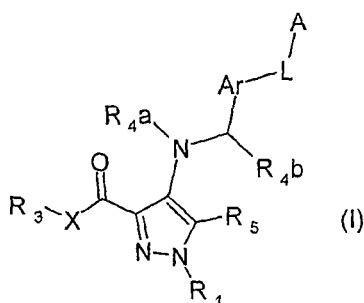
- 25
- Les composés des exemples de l'invention présente une concentration inhibant 50 % de l'activité de la kinase qui est généralement comprise entre 0.1 nM et 2 µM sur KDR et/ou TIE2, de préférence comprise entre 0.1 nM et 500 nM, et plus préférentiellement comprise entre 0.1 nM et 50 nM. Les valeurs du tableau 1, ci-dessous, sont données à titre d'illustration.

Tableau 1 :

Exemple	KDR	TIE2
2a	8	20
7	4,5	72,7
9	21,8	4510,4
13	11,8	1461,9
32	64,1	1000,8

REVENDICATIONS

1. Produit de formule générale (I) suivante :



Formule (I)

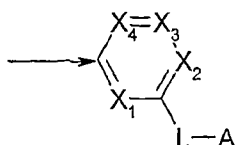
5 dans laquelle :

- 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par: NH-CO-NH et O-CO-NH ;
- 3) R₁ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, R₆, COR₆, SO₂R₆, dans lequel
10 R₆ est choisi parmi H, OR₇, NR₈R₉, alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué, dans lequel R₇ est choisi parmi H, phényle, alkyle, et dans lequel R₈ et R₉ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou
15 bien R₈ et R₉ sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 5 à 8 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N ;
- 4) X est sélectionné dans le groupe constitué par : O et NH ;
- 5) R₃ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué ;
- 6) R_{4a} est sélectionné dans le groupe constitué par : H ou (C1-C4)alkyle ;
- 7) R_{4b} est sélectionné dans le groupe constitué par : H ou (C1-C4)alkyle ;
- 8) R₅ est sélectionné dans le groupe constitué par : H, halogène, R₁₀, CN, O(R₁₀), OC(O)(R₁₀), OC(O)N(R₁₀)(R₁₁), OS(O₂)(R₁₀), N(R₁₀)(R₁₁), N=C(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)O(R₁₁), N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₂)C(S)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)S(O₂)(R₁₁), C(O)(R₁₀), C(O)O(R₁₀), C(O)N(R₁₀)(R₁₁), C(=N(R₁₁))(R₁₀), C(=N(OR₁₁))(R₁₀), S(R₁₀), S(O)(R₁₀), S(O₂)(R₁₀), S(O₂)O(R₁₀), S(O₂)N(R₁₀)(R₁₁) ;
25

6A

dans lequel chaque R_{10} , R_{11} , R_{12} est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué.

- 5 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_{4a} et R_{4b} sont H.
3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_{4a} est H et R_{4b} est (C1-C4)alkyle.
4. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_{4a} est (C1-C4)alkyle et R_{4b} est H.
- 10 5. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R_1 est H
6. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R_3 est H et X est NH.
7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R_3 est méthyle et X est O.
- 15 8. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R_5 est H.
9. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que L est NHCONH.
- 20 10. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que Ar-L-A est :



dans lequel chaque X_1 , X_2 , X_3 et X_4 est indépendamment choisi parmi N et C- R'_5 , dans lequel R'_5 a la même définition que R_5 .

- 25 11. Produit selon la revendication 10, caractérisé en ce que R'_5 est sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH_2 , OCF_3 , et $CONH_2$.
12. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce que A est choisi parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué.

13. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que A est substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés dans le groupe constitué par : H, F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, COO-alkyle, CON(R₁₄)(R₁₅), CN, NO₂, N(R₁₄)CO(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), alkyle, alkyle halogéné, alkyle-OH, alkyle-N(R₁₄)(R₁₅), alkyle-(R₁₆), alkyle-COOM, alkyle-SO₃M, cycloalkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, O-alkyle, O-aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-aryle et S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un substituant choisi parmi alkyle, halogène, O-alkyle, N(R₁₄)(R₁₅) ; dans lequel R₁₄ et R₁₅ sont indépendamment choisis parmi H, alkyle, alkyle-OH, alkyle halogéné, alkyle-NH₂, alkyle-COOM, alkyle-SO₃M ; dans lequel lorsque R₁₄ et R₁₅ sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5 à 7 chaînons comportant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R₁₆ est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S ; lorsque A est disubstitué, les deux substituants peuvent être liés entre eux pour former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.

14. Produit selon la revendication 13, caractérisé en ce que A est substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés dans ledit groupe complété par SiMe₃, S-CHF₃ et SF₅.

15. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il s'agit de :

Trifluoroacétate de 4-[[3-phényl]carbamoyl]oxy)benzyl] amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;

Chlorhydrate de 4-[[3-([2-fluoro-5-(trifluorométhyl) phényl]carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;

- 25 Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2-fluorophényl) carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;

Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2-méthoxyphényl) carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;

- 30 Trifluoroacétate de 4-[[3-([2-fluoro-3-(trifluorométhyl) phényl]carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;

Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3-méthoxyphényl) carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;

- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl}amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[4-(trifluorométhoxy) phényl]carbamoyl}amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 5 Trifluoroacétate de 3-[[3-({[3-carbamoyl-1H-pyrazol-4-yl]amino)méthyl]phényl]carbamoyl]amino]benzoate de méthyle ;
- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[4-(trifluorométhyl) phényl]carbamoyl}amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[3-(trifluorométhyl) phényl]carbamoyl}amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 10 Trifluoroacétate de 4-[[3-({[2-(trifluorométhyl) phényl]carbamoyl}amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[3,5-diméthoxyphényl] carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 15 Trifluoroacétate de 4-[[3-({[3-méthylphényl] carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[4-méthoxyphényl] carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[4-fluorophényl] carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 20 Trifluoroacétate de 4-[[3-({[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[4-(difluorométhoxy) phényl]carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 25 Trifluoroacétate de 4-[[3-({[2-chloro-4-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[4-méthylphényl] carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[[3-({[2,5-diméthylphényl] carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 30

H

- Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3,4-diméthylphényl) carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2-méthylphényl) carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 5 Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3-éthylphényl) carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3,5-bis(trifluorométhyl) phényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3-fluorophényl) carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 10 Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2-méthoxy-5-méthylphényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2,5-diméthoxyphényl) carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 15 Trifluoroacétate de 4-[(3-[(3-chloro-4-(difluorométhoxyphényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2,5-difluorophényl) carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- Trifluoroacétate de 4-[(3-[(4-méthyl-3-(trifluorométhyl)phényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino]-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 20 Trifluoroacétate de 4-[(3-[(2-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl)carbamoyl]amino)benzyl]amino)-1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.
16. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il
- 25 s'agit de :
- Trifluoroacétate de 4-(1-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)uréido]-phényl-éthylamino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 4-[(3-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-benzyl)-méthyl-amino]-1h-pyrazole-3-carboxamide ;
- 30 4-(Éthyle-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-benzyl)-amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- 4-[(3-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-benzyl)-méthyl-amino)-1H-pyrazole-3-carboxamide ;

72

- 4-{3-[3-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-ureido]-benzylamino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-{3-[3-(4-méthoxy-pyridin-2-yl)-ureido]-benzylamino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([3-chloro-4-fluoro-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
5 4-[[3-([3,4-dichloro-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([3-chloro-5-trifluorométhyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([3-triméthylsilyl-4-fluoro-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
10 4-[[3-([3-trifluorométhoxy-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
15 4-[[3-([2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([3-trifluorométhylsulfanyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([3-isopropyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
20 4-[[3-([3-isopropyl-4-fluoro-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([3-pentafluorosulfanyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([2-méthoxy-5-tertibutyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
25 4-[[3-([4-isopropyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([2-chloro-4-isopropyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([2-fluoro-5-méthyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
30 4-[[3-([2-fluoro-4-trifluorométhyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([2-fluoro-4-méthyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
35 4-[[3-([2-chloro-4-méthyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
4-[[3-([2-chloro-5-méthyl-phényl]carbamoyl)amino]benzyl]amino}-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
(RS)-4-(1-{3-[3-(2-Chloro-4-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-éthylamino)-1H-pyrazole-3-carboxamide.
40

73

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

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

et en ce qu'il est éventuellement salifié.

18. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

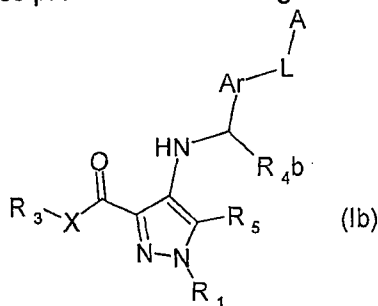
19. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, comme agent inhibiteur d'une ou plusieurs réactions catalysées par une kinase.

20. Utilisation d'un produit selon la revendication 19 dans laquelle la kinase est choisie parmi KDR et Tie2.

15 21. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.

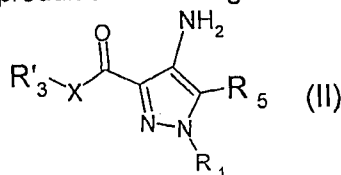
22. Utilisation selon la revendication 21, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

23. Procédé de préparation des produits de formule générale (Ib) suivante :

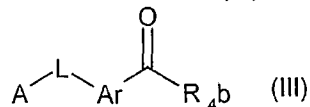


20

dans laquelle R_1 , R_3 , R_{4b} , R_5 , X , Ar , L et A sont tels que définis à la revendication 1, et R_{4a} est H , caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (II) suivante :



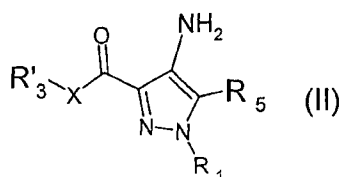
dans laquelle R'_3 est R_3 ou un précurseur de R_3 , et X , R_1 , R_3 et R_5 sont tels que définis à la revendication 1, réagit avec un produit de formule (III) suivante :



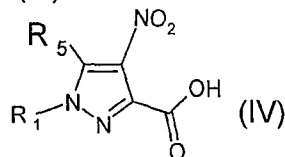
dans laquelle R_{4b} , Ar , L et A sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir le produit de formule générale (Ib).

24. A titre de produits intermédiaires, les produits de formule générale (II), pour lesquels R'_3 , X , R_1 et R_5 sont tels que définis à la revendication 23, et les produits de formule générale (III), pour lesquels R_{4b} , Ar , L et A sont tels que définis à la revendication 23.

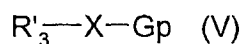
25. Procédé de préparation des produits intermédiaires de formule générale (II) suivante :



dans laquelle R'_3 , X , R_1 et R_5 sont tels que définis à la revendication 23, caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (IV) suivante :

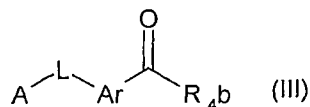


dans laquelle R_1 et R_5 sont tels que définis à la revendication 23, réagit avec un produit de formule générale (V) suivante :

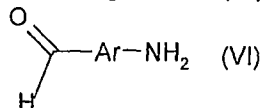


dans laquelle Gp est un groupe protecteur, X et R'_3 sont tels que définis à la revendication 23, pour obtenir le produit de formule générale (II).

26. Procédé de préparation des produits intermédiaires de formule générale (III) suivante :

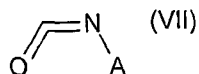


dans laquelle R_{4b} , Ar et A sont tels que définis à la revendication 23, et L est $NH-CO-NH$, caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (VI) suivante :



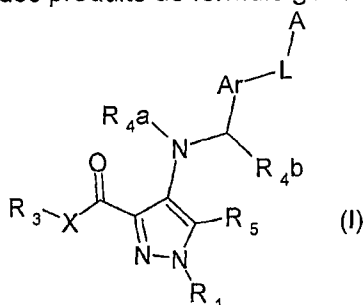
75

dans laquelle Ar est tel que défini à la revendication 23, réagit avec un produit de formule générale (VII) suivante :

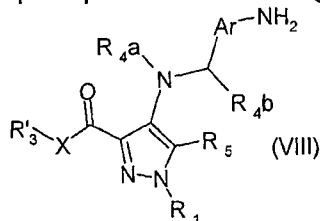


5 dans laquelle A est tel que défini à la revendication 23, pour obtenir le produit de formule générale (III).

27. Procédé de préparation des produits de formule générale (I) suivante :

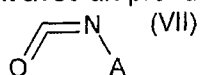


dans laquelle R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{4b} , R_5 , X, Ar et A sont tels que définis à la revendication 1, et L est NHCONH, caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (VIII) suivante :



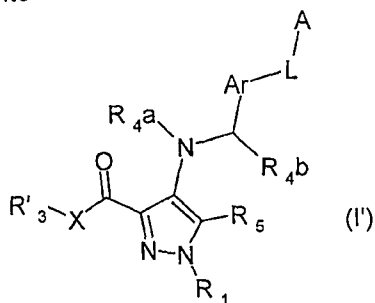
10

dans laquelle R'_3 est R_3 ou un précurseur de R_3 , et X, Ar, R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{4b} et R_5 sont tels que définis à la revendication 1, réagit avec un produit de formule (VII) suivante :



15

dans laquelle A est tel que défini à la revendication 1, pour obtenir le produit de formule générale (I') de formule suivante



où le précurseur R'_3 est transformé en R_3 afin d'obtenir le produit de formule générale (I).

76

28. A titre de produits intermédiaires, les produits de formule générale (VIII), pour lesquels Ar, R'₃, X, R₁, R_{4a}, R_{4b} et R₅ sont tels que définis à la revendication 27.

PIRAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE
FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN

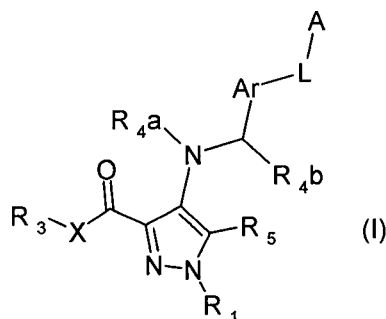
La presente invención se refiere principalmente a compuestos químicos nuevos, particularmente a pirazoles sustituidos, a las composiciones que los contienen, y a su
5 utilización como medicamentos.

Más particularmente, y según un primer aspecto, la invención se refiere a nuevos pirazoles sustituidos específicos que presentan una actividad anticancerígena, a través de la modulación de la actividad de proteínas, en particular de quinasas.

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

Así, uno de los objetos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerígena, actuando en particular frente a las quinasas. Entre las
20 quinasas para las que se investiga una modulación de la actividad, se pueden citar KDR, Tie2, VEGFR-1, PDGFR, FGFR, FLT1. Se prefieren las quinasas KDR y/o Tie2.

Estos productos responden a la fórmula general (I) siguiente :



Fórmula (I)

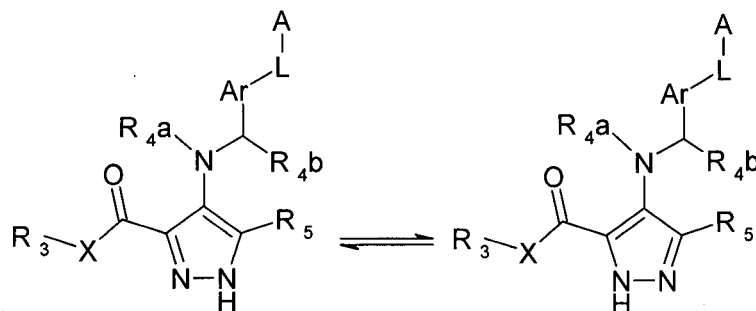
25 en la que :

1) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por : arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;

78

- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH-CO-NH y O-CO-NH;
- 3) R₁ se selecciona del grupo constituido por : H, R₆, COR₆, SO₂R₆, en el que R₆ se elige entre H, OR₇, NR₈R₉, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que R₇ se elige entre H, fenilo, alquilo, y en el que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R₈ y R₉ están unidos entre sí para formar un ciclo saturado de 5 a 8 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N ;
- 4) X se selecciona del grupo constituido por: O y NH ;
- 5) R₃ se selecciona del grupo constituido por : H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido ;
- 6) R_{4a} se selecciona del grupo constituido por : H y alquilo(C1-C4) ;
- 7) R_{4b} se selecciona del grupo constituido por : H y alquilo(C1-C4) ;
- 8) R₅ se selecciona del grupo constituido por : H, halógeno, R₁₀, CN, O(R₁₀), OC(O)(R₁₀), OC(O)N(R₁₀)(R₁₁), OS(O₂)(R₁₀), N(R₁₀)(R₁₁), N=C(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)O(R₁₁), N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₂)C(S)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)S(O₂)(R₁₁), C(O)(R₁₀), C(O)O(R₁₀), C(O)N(R₁₀)(R₁₁), C(=N(R₁₁))(R₁₀), C(=N(OR₁₁))(R₁₀), S(R₁₀), S(O)(R₁₀), S(O₂)(R₁₀), S(O₂)O(R₁₀), S(O₂)N(R₁₀)(R₁₁) ; en el que cada R₁₀, R₁₁, R₁₂ se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquilenos, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquilenos sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido.

Cuando R₁ es H, las dos formas tautómeras indicadas más adelante pertenecen a la invención :



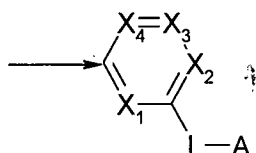
En los productos de fórmula (I), R₁ es ventajosamente H.

En los productos de fórmula (I), R_3 es ventajosamente H y X es ventajosamente NH, o bien, R_3 es ventajosamente metilo y X es ventajosamente O.

En los productos de fórmula (I), R_5 es ventajosamente H.

Un sustituyente Ar según la invención puede elegirse entre fenilo, piridilo, tienilo, furilo, y
5 pirrolilo, sustituido con R'_5 , en el que R'_5 tiene la misma definición que R_5 .

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



10 en el que cada X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se elige independientemente entre N y C- R'_5 , en el que R'_5 tiene la misma definición que R_5 .

Más particularmente, R'_5 puede seleccionarse del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH_2 , OCF_3 , y $CONH_2$. Un sustituyente Ar es ventajosamente un fenilo en el que R'_5 es H.

Un sustituyente A según la invención puede seleccionarse del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo,
15 pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, y benzotiazolilo ; sustituido opcionalmente.

Más particularmente, un sustituyente A según la invención puede seleccionarse del grupo constituido por fenilo, pirazolilo e isoxazolilo ; sustituido opcionalmente. Un sustituyente A es ventajosamente fenilo, sustituido opcionalmente.

20 Entre los productos de fórmula (I) objeto de la presente invención, se puede citar principalmente un primer grupo de productos para los que R_{4a} y R_{4b} son H, y A, Ar, L, R_1 , X, R_3 y R_5 son tales como se han definido anteriormente.

Entre los productos del primer grupo se puede citar principalmente un primer sub-grupo de productos para los que :

- 25
- 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
 - 2) L se selecciona del grupo constituido por: $NH-CO-NH$ y $O-CO-NH$;
 - 3) X es NH y R_3 es H, o bien X es O y R_3 es metilo;
 - 4) R_1 , R_{4a} , R_{4b} y R_5 son H;

Entre este primer sub-grupo, se puede citar además un sub-grupo de productos para los que :

- 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
- 2) L es NH-CO-NH;
- 5 3) X es NH y R₃ es H;
- 4) R₁, R_{4a}, R_{4b} y R₅ son H.

Entre los productos del primer grupo se puede citar principalmente un segundo sub-grupo de productos para los que :

- 1) A es un fenilo sustituido opcionalmente y Ar es una piridina, sustituida opcionalmente;
- 10 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH-CO-NH y O-CO-NH;
- 3) X es NH y R₃ es H, o bien X es O y R₃ es metilo;
- 4) R₁, R_{4a}, R_{4b} y R₅ son H;

Entre este segundo sub-grupo, se puede citar principalmente un sub-grupo de productos para los que :

- 15 1) A es un fenilo sustituido opcionalmente y Ar es una piridina, sustituida opcionalmente;
- 2) L es NH-CO-NH;
- 3) X es NH y R₃ es H;
- 4) R₁, R_{4a}, R_{4b} y R₅ son H;

- Entre los productos de fórmula (I) objeto de la presente invención, se puede citar principalmente un segundo grupo de productos para los que R_{4a} es H, R_{4b} es alquilo(C1-C4), y A, Ar, L, R₁, X, R₃ y R₅ son tales como se han definido anteriormente.

Entre los productos del segundo grupo se puede citar principalmente un primer sub-grupo de productos para los que :

- 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
- 25 2) L es NH-CO-NH;
- 3) X es NH y R₃ es H;
- 4) R₁, R_{4a} y R₅ son H;
- 5) R_{4b} es metilo.

Entre los productos de fórmula (I) objeto de la presente invención, se puede citar principalmente un tercer grupo de productos para los que R_{4a} es alquilo(C1-C4), R_{4b} es H, y A, Ar, L, R_1 , X, R_3 y R_5 son tales como se han definido anteriormente.

Entre los productos del tercer grupo se puede citar principalmente un primer sub-grupo de productos para los que :

- 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
- 2) L es NH-CO-NH;
- 3) X es NH y R_3 es H;
- 4) R_1 , R_{4b} y R_5 son H;
- 10 5) R_{4a} es metilo.

Entre los productos del tercer grupo se puede citar principalmente un segundo sub-grupo de productos para los que :

- 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
- 2) L es NH-CO-NH;
- 15 3) X es NH y R_3 es H;
- 4) R_1 , R_{4b} y R_5 son H;
- 5) R_{4a} es etilo.

A puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por : H, F, Cl, Br, I, OH, SH, SO_3M , COOM, COO-alquilo, $CON(R_{14})(R_{15})$, CN, NO_2 , $N(R_{14})CO(R_{15})$, $N(R_{14})(R_{15})$, alquilo, alquilo halogenado, alquilo-OH, alquilo- $N(R_{14})(R_{15})$, alquilo- (R_{16}) , alquilo-COOM, alquilo- SO_3M , cicloalquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-arilo y S-heteroarilo, estando cada uno sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre alquilo, halógeno, O-alquilo, $N(R_{14})(R_{15})$; en el que R_{14} y R_{15} se eligen independientemente entre H, alquilo, alquilo-OH, alquilo halogenado, alquilo- NH_2 , alquilo-COOM, alquilo- SO_3M ; en el que, cuando R_{14} y R_{15} son simultáneamente diferentes de H, se pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S; en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K ; y en el que R_{16} es H o un heterociclo no aromático sustituido opcionalmente, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S. Cuando A está disustituido, los dos sustituyentes se pueden unir entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

A puede estar además sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo citado anteriormente completado con SiMe_3 , S-CHF_3 , SF_5 .

Más particularmente, A puede elegirse entre fenilo, pirazolilo o isoxazolilo, sustituido con al menos un grupo elegido entre H, halógeno, alquilo, alquilo halogenado, O-alquilo, COO-alquilo, O-alquilo halogenado. Un sustituyente A se selecciona ventajosamente del grupo constituido por : fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilo, 4-metilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 3-etilfenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-(difluorometoxi)fenilo, 2,5-difluorofenilo y 4-metil-3-(trifluorometil)fenilo.

Un sustituyente A se selecciona además ventajosamente del grupo constituido por : 2-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trimetilsilil-4-fluoro-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometil-piridin-2-il, 4-metoxi-piridin-2-il, 3-trifluorometil-4-cloro-fenilo, 2-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-isopropil-4-fluoro-fenilo, 3-pentafluorosulfanil-fenilo, 2-metoxi-5-terbutil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 2-cloro-4-isopropil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-cloro-4-metil-fenilo y 2-cloro-5-metil-fenilo.

La presente invención comprende también los objetivos correspondientes a las combinaciones de los sub-grupos citados anteriormente.

Los productos según la invención pueden estar en forma :

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

y opcionalmente estar salificados.

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

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

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

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

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

Los productos de la invención son útiles como agentes inhibidores de una o varias reacciones catalizadas por una quinasa. KDR y/o Tie2 son quinasas para las que serán particularmente útiles como inhibidores los productos de la invención.

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

20 KDR

KDR (Receptor con Dominio de inserción Quinasa, Kinase insert Domain Receptor) también llamado VEGF-R2 (Receptor 2 del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), se expresa principalmente en las células endoteliales. Este receptor une el factor pro-angiogénico VEGF, por lo que hace de mediador de una señal transduccional a través de la activación de su dominio quinasa intracelular. La inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de la angiogénesis en presencia de VEGF exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor : factor de crecimiento vascular endotelial) (Strawn et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Este proceso se ha demostrado principalmente mediante mutantes VEGF-R2 (Millauer et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-1620). El receptor VEGF-R2 no parece tener ninguna otra función en adultos aparte de la vinculada a la actividad angiogénica de VEGF. Además de este papel fundamental en el proceso dinámico angiogénico, los resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de la quimioterapia

y de la radioterapia, subrayando la sinergia potencial de los inhibidores de KDR con otros agentes (Lee *et al. Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Tie2

Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia de receptores tirosina quinasa, específico de las células endoteliales. Tie2 es el primer receptor con actividad tirosina quinasa del que se conoce a la vez el agonista (angiopoyetina 1 o Ang1) que estimula la autofosforilación del receptor y la señalización celular [S. Davis *et al* (1996) *Cell* 87, 1161-1169] y el antagonista (angiopoyetina 2 o Ang2) [P.C. Maisonpierre *et al.* (1997) *Science* 277, 55-60]. La angiopoyetina 1 puede tener un efecto sinérgico con el VEGF en las últimas etapas de la neo-angiogénesis [Asahara T. *Circ. Res.*(1998) 233-240]. Los experimentos de inactivación génica y las manipulaciones transgénicas de la expresión de Tie2 o de Ang1 dan lugar a animales que presentan defectos de vascularización [D.J. Dumont *et al.* (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La unión de Ang1 a su receptor da lugar a la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización así como para el reclutamiento y la interacción de los vasos con los pericitos y las células musculares lisas ; estos fenómenos contribuyen a la maduración y a la estabilidad de los vasos recién formados [P.C. Maisonpierre *et al* (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin *et al* (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 y Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, han demostrado una inhibición del crecimiento y de la vascularización tumoral, así como una disminución de las metástasis en pulmón, durante infecciones adenovirales o inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos xenográficos de tumor de mama y de melanoma.

Por las razones que se indican a continuación, los inhibidores de Tie2 pueden utilizarse en las situaciones en las que se hace una neovascularización o angiogénesis de forma inapropiada, es decir, en los cánceres en general, pero también en los cánceres particulares tales como el sarcoma de Kaposi o el hemoangioma infantil, la artritis reumatoide, la osteoartritis y/o sus dolores asociados, las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la recto-colitis hemorrágica o la enfermedad de Crohn, las patologías del ojo tales como la degeneración macular asociada a la edad, las retinopatías diabéticas, la inflamación crónica, la psoriasis.

La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de vasos pre-existentes. La angiogénesis tumoral (formación de nuevos vasos sanguíneos), indispensable en el crecimiento tumoral, es igualmente uno de los factores esenciales de la diseminación metastásica (Oncogene. 2003 Mayo 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Ene;1(1):27-31.).

Esta neo-vascularización se debe a la migración, a la proliferación y a la diferenciación de las células endoteliales bajo la influencia de factores angiogénicos secretados por las células cancerígenas y las células del estroma (Recent Prog Horm Res. 2000;55:15-35; 35-6).

- 5 El sistema angiopoyetina 1 / receptor Tie2 juega un papel preponderante en la maduración de los vasos y permite el reclutamiento de células periendoteliales para estabilizar el vaso (Cell. 1996 Dic 27;87(7):1161-9, Recent Prog Horm Res. 2004;59:51-71). Así, se ha mostrado que la administración de la forma recombinante soluble del dominio extracelular del receptor Tie-2 (exTek) inhibe la angiogénesis tumoral en los
- 10 modelos de tumores murinos así como el desarrollo metastásico (Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Jul 21;95(15):8829-34 ; Cancer immunol Immunother. 2004 Jul;53(7):600-8). En las células endoteliales en cultivo, la estimulación de Tie-2 activa la vía de la PI3 quinasa, las vías p42/p44 implicadas en la proliferación y la migración celular; la síntesis de PAF (Cell Signal. 2006 Abr 14; ahead of print) vía implicada en la actividad pro-inflamatoria. La estimulación de Tie2 estimula la vía de la Akt e inhibe la apoptosis (Exp
- 15 Cell Res. 2004 Ago 1;298(1):167-77) una vía de transducción conocida por su importancia en la supervivencia celular.

- La adición de Extek (receptor soluble de Tie2) inhibe la formación de pseudotúbulos de células endoteliales sobre Matrigel (Cancer immunol Immunother.2004 Jul; 53 (7): 600-8.
- 20 Estos estudios indican que el sistema Tie-2/Angiopoyetina es necesario durante los primeros estadios de la formación de brotes vasculares en los tejidos adultos y que una función del receptor Tie-2 es aumentar la supervivencia de células endoteliales durante la formación de los vasos sanguíneos. Además, la angiopoyetina-1 estimula la proliferación de las células endoteliales linfáticas así como la linfangiogénesis (desarrollo de nuevos
- 25 vasos linfáticos) vía de acceso privilegiada para el desarrollo metastásico (Blood. 2005 Jun 15; 105(12): 4649-56)

- Los procesos de angiogénesis juegan así un papel preponderante en la progresión de numerosos tumores sólidos. Además, se ha mostrado que la probabilidad de aparición de
- 30 metástasis aumenta muy fuertemente con el aumento de la vascularización del tumor primario (Br J. Cancer. 2002 Mayo 20 ; 86 (10): 1566-77.

- El papel potencial de los agentes pro-angiogénicos en las leucemias y linfomas se ha documentado igualmente y muy recientemente. En efecto, de manera general se ha descrito que los clones celulares en estas patologías pueden destruirse bien de forma
- 35 natural por el sistema inmunitario, bien bascular en un fenotipo angiogénico que favorece su supervivencia y a continuación su proliferación. Este cambio de fenotipo se induce por

una sobreexpresión de factores angiogénicos, principalmente por los macrófagos y/o una movilización de estos factores a partir de la matriz extracelular (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM. , *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190.

5 Existe una correlación entre el proceso de angiogénesis de la médula ósea y las "enfermedades extramedulares" en las CML (leucemia mielomonocítica crónica, chronic myelomonocytic leukemia). Diferentes estudios demuestran que la inhibición de la angiogénesis podría representar una terapéutica preferente en esta patología (Leuk Res. 2006 Ene; 30 (1): 54-9 ; Histol Histopathol. 2004 oct. ;19(4): 1245-60. Además, se ha sugerido especialmente que la activación del sistema Tie2/angiopoyetina está implicada
10 en el desarrollo de la angiogénesis de la médula ósea en pacientes que padecen mieloma múltiple (Blood. 2003 Jul 15; 102 (2): 638-45.

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica con una etiología desconocida. Cuando afecta a numerosos órganos, la forma más severa de RA es una inflamación
15 sinovial de las articulaciones progresiva que acaba en la destrucción. La angiogénesis parece afectar de forma importante a la progresión de esta patología. Así, se ha mostrado que la activación de Tie2 regula la angiogénesis en tejidos sinoviales, favoreciendo el desarrollo de la artritis reumatoide (Arthritis Rheum. 2003 Sep; 48(9): 2461-71)

Se ha mostrado igualmente una sobreexpresión de la angiopoyetina 1 y de Tie2 en los
20 tejidos sinoviales de pacientes que padecen osteoartritis correlacionada con una neovascularización activa (Shahrara S et al Arthritis Res. 2002;4(3)). Así, se ha mostrado que bloqueando la activación de Tie2 por la utilización de un adenovirus que produce exTEK (receptor Tie2 soluble) se obtiene una inhibición de la angiogénesis, del desarrollo de la artrosis y una protección de la degradación ósea en un modelo de ratón en el que la
25 artrosis está inducida por colágeno (Arthritis Rheum. 2005 May; 52(5):1346-8).

Las IBD (enfermedad inflamatoria del intestino delgado, inflammatory bowel disease) comprenden dos formas de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino : las UC (colitis ulcerosa, ulcerative colitis) y la enfermedad de Crohn (CD). Las IBD se caracterizan por una disfunción inmunitaria que se traduce en una producción inapropiada
30 de citoquinas inflamatorias que inducen el establecimiento de un sistema micro-vascular local. Esta angiogénesis de origen inflamatorio tiene como consecuencia una isquemia intestinal inducida por vasoconstricción (Inflamm Bowel Dis. 2006 Jun;12(6):515-23).

Las patologías del ojo relacionadas con fenómenos de neovascularización como la degeneración macular asociada a la edad son responsables de una gran parte de los
35 casos de ceguera en los países desarrollados. Las señales moleculares que controlan los fenómenos de neovascularización en el ojo tales como los VEGF o las angiopoyetinas

son dianas preferentes en estas patologías (Campochiaro PA. Expert Opin Biol Ther. 2004 Sep;4(9)). Así, se ha mostrado que bloqueando la activación de Tie2 por la utilización de un adenovirus que produce exTEK (receptor Tie2 soluble) se inhibe la neovascularización retiniana y coroidea que es la causa más frecuente de la pérdida de visión (Hum Gene Ther. 2001 Jul 1; 12(10):1311-21)

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

Gracias a su débil toxicidad y a sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran su aplicación en el tratamiento de cualquier carcinoma que tenga un grado de vascularización importante o que induzca metástasis o por último en patologías del tipo linfomas y leucemias.

Estos compuestos representan una terapia preferente solos o en asociación con una quimioterapia o radioterapia adaptada y/o en asociación con otros compuestos que poseen actividades anti-angiogénicas como los inhibidores de los VEGF o de los FGF. Así, los productos de fórmula general (I) son útiles principalmente para el tratamiento o la prevención de un estado patológico caracterizado porque el producto se administra solo o en asociación con otros principios activos, principalmente los anti-cancerígenos tales como los productos citotóxicos, citostáticos, anti-angiogénicos o anti-metastásicos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse, por lo tanto, solos o mezclados con otros compuestos anticancerígenos. Entre las posibles asociaciones se pueden citar:

- agentes alquilantes y principalmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazona y hexametilmelamina
- derivados del platino como principalmente cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- agentes antibióticos como principalmente bleomicina, mitomicina y dactinomicina
- agentes antimicrotubulares como principalmente vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- antraciclinas como principalmente doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona y losoxantrona
- inhibidores de topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y tomudex

- fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT y floxuridina
- análogos de citidina tales como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina
- análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
- 5 • metotrexato y ácido folínico
- enzimas y compuestos diversos tales como L-asparaginasa, hidroxurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así como las hormonas estrógenas y andrógenas
- agentes antivasculares tales como los derivados de la combretastatina, por ejemplo
- 10 CA4P, de las chalconas o de la colchicina, por ejemplo ZD6126, y sus profármacos
- agentes anti-angiogénicos tales como bevacizumab, sorafenib o malato de sunitinib
- agentes terapéuticos inhibidores de otras tirosina quinasas tales como el imatinib, gefitinib y erlotinib.

15 Cuando los compuestos de la presente invención están asociados a otro tratamiento o a un tratamiento por radiaciones, estos tratamientos pueden entonces administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente. El médico adaptará el tratamiento en función de la enfermedad a tratar.

Definiciones

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

20 El término « alquilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los sustituyentes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo,

25 son ejemplos de sustituyente alquilo.

El término « alquileo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los sustituyentes etilenilo, 1-metiletilenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-dimetil-prop-1-enilo, E-1,2-dimetilprop-1-enilo, but-1,3-

30 dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo, son ejemplos de sustituyente alquileo.

El término « alquinilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones presentes en un par de átomos de carbono vecinos, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los sustituyentes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; y but-1-inilo son ejemplos de sustituyente alquinilo.

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

- 10 El término « heteroarilo » hace referencia a un sustituyente heteroaromático mono o policíclico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Los sustituyentes pirrol-1-ilo ; pirrol-2-ilo ; pirrol-3-ilo ; furilo ; tienilo ; imidazolilo ; oxazolilo ; tiazolilo ; isoxazolilo ; isotiazolilo ; 1,2,4-triazolilo ; oxadiazolilo ; tiadiazolilo ; tetrazolilo ; piridilo ; pirimidilo ; pirazinilo ; 1,3,5-triazinilo ; indolilo ; benzo[b]furilo ; benzo[b]tienilo ; indazolilo ; bencimidazolilo ; azaindolilo ; quinoleilo ; isoquinoleilo ; carbazolilo ; y acridilo
15 son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

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

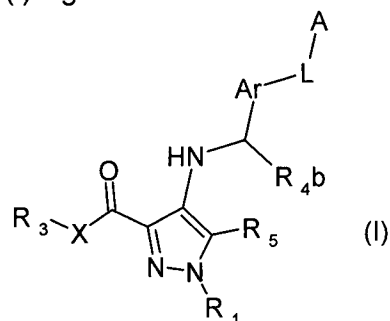
- 20 El término « cicloalquilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo;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

- 25 El término « heterociclilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Preferentemente, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y comprenderá 4 ó 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos.

- 30 El término « sustituido » hace referencia a uno o varios sustituyentes diferentes de H, por ejemplo, halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo, cicloalquilo ; heterociclilo ; alquilenos; alquinilo; OH ; O-alquilo; O-alquilenos ; O-arilo; O-heteroarilo; NH₂; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; N-alquilo-alquilo' en el que alquilo' y alquilo son dos alquilos idénticos o diferentes ; SH ; S-alquilo; S-arilo; S(O₂)H ; S(O₂)-alquilo; S(O₂)-arilo; SO₃H; SO₃-alquilo; SO₃-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo ; C(O)OH ; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo ; OC(O)-

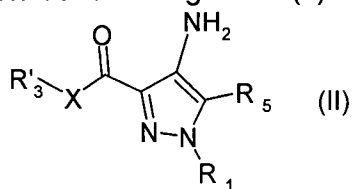
alquilo; OC(O)-arilo ; C(O)NH₂ ; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo ; NHCHO ; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo ; NH-cicloalquilo ; NH-heterociclilo.

La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula general (I) siguiente :



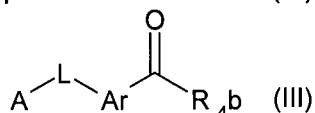
5

en la que R₁, R₃, R_{4b}, R₅, X, Ar, L y A son tales como se han definido anteriormente caracterizado porque un producto de fórmula general (II) siguiente :



10

en la que R'₃ es R₃ o un precursor de R₃, y X, R₁, R₃ y R₅ son tales como se han definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula (III) siguiente :



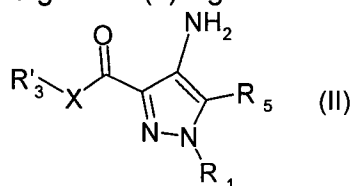
en la que R_{4b}, Ar, L y A son tales como se han definido anteriormente, para obtener el producto de fórmula general (I).

15

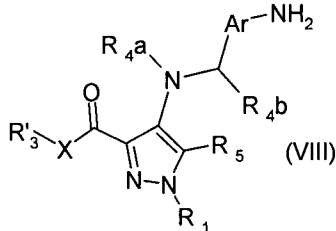
La presente invención tiene además por objeto, como productos intermedios, los productos de fórmula general (II), para los que R'₃, X, R₁ y R₅ son tales como se han definido anteriormente, así como los productos de fórmula general (III), para los que Ar, L y A son tales como se han definido anteriormente.

20

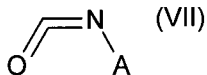
La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (II) siguiente :



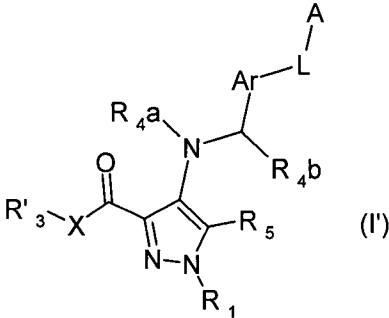
en la que R₁, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R₅, X, Ar y A son tales como se han definido anteriormente, y L es NHCONH, caracterizado porque un producto de fórmula general (VIII) siguiente :



5 en la que R'₃ es R₃ o un precursor de R₃, y X, R₁, R₃, R_{4a}, R_{4b} y R₅ son tales como se han definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula (VII) siguiente :

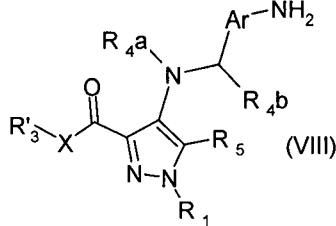


en la que A es tal como se ha definido anteriormente, para obtener el producto de fórmula general (I') de fórmula siguiente

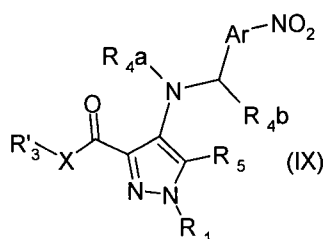


10 en el que el precursor R'₃ se transforma en R₃ con el fin de obtener el producto de fórmula general (I).

15 La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (VIII)

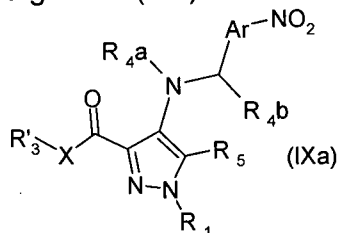


en la que R'₃ es R₃ o un precursor de R₃, y Ar, X, R₁, R₃, R_{4a}, R_{4b} y R₅ son tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general (IX) siguiente :

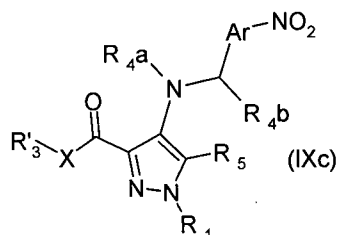


experimenta una reducción para obtener un producto de fórmula general (VIII).

- 5 La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (IXa)



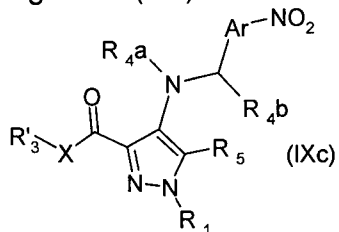
en la que R'3 es R3 o un precursor de R3, R4a es alquilo(C1-C4), y R4b es H, y X, R1, R3 y R5 son tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general (IXc) siguiente :



10

en la que R'3 es R3 o un precursor de R3, R4a y R4b son H, y X, R1, R3 y R5 son tales como se han definido anteriormente, experimenta una aminoalquilación para obtener un producto de fórmula general (IXa) anterior.

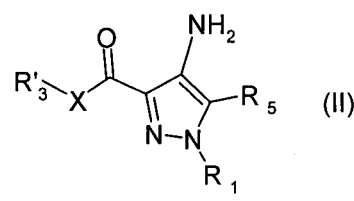
- 15 La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (IXc)



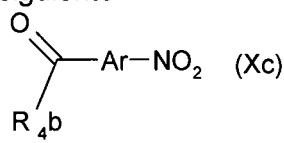
en la que R'3 es R3 o un precursor de R3, R4a y R4b son H, y Ar, X, R1, R3 y R5 son tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general

20 (II) siguiente :

94

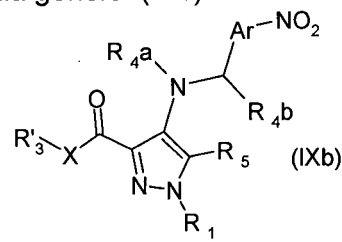


en la que R₃, X, R₁ y R₅ son tales como se han definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula general (Xc) siguiente

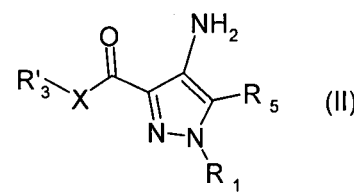


5 en la que R_{4b} es H y Ar es tal como se ha definido anteriormente para obtener un producto de fórmula general (IXc) anterior.

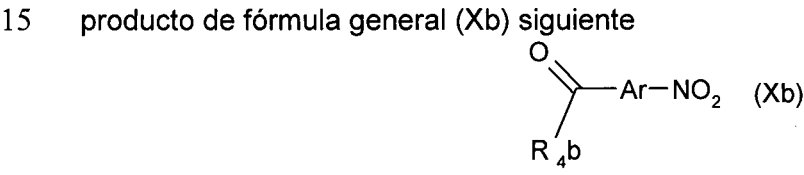
La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (IXb)



10 en la que R₃ es R₃ o un precursor de R₃, R_{4a} es H, y R_{4b} es alquilo(C1-C4), y Ar, X, R₁, R₃ y R₅ son tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general (II) siguiente :



en la que R₃, X, R₁ y R₅ son tales como se han definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula general (Xb) siguiente



en la que R_{4b} es alquilo(C1-C4) y Ar es tal como se ha definido anteriormente y experimenta una reducción para obtener un producto de fórmula general (IXb) anterior.

Los productos de partida utilizados están disponibles comercialmente o se preparan por métodos conocidos por el experto en la técnica.

Por grupo protector se entiende un grupo Gp que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte,

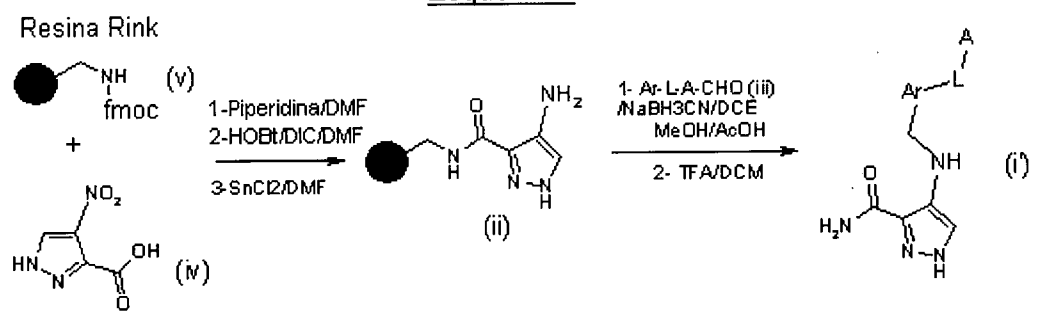
95

regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se proporcionan en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

- 5 Por precursor de R₃ se entiende un grupo que permite generar, al final de la reacción o de la síntesis, un grupo R₃. Se trata, por ejemplo, de un grupo -CH₂-resina Rink cuando X es NH, o de un grupo 2,4-dimetoxibencilo.

Los productos según la invención pueden prepararse a partir de métodos convencionales de química orgánica. El esquema 1 siguiente es ilustrativo del método utilizado para la
 10 preparación de los ejemplos 1 a 31. A este respecto, el método no pretende limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

Esquema 1



- 15 1- Preparación de la resina intermedia (ii)

La resina Rink (v) se hincha en DMF. El DMF se filtra y se reemplaza por una disolución al 50% de piperidina en DMF. Después de ½ hora de agitación a temperatura ambiente la mezcla se filtra y la resina se lava sucesivamente con DMF, metanol y DMF.

- 20 A continuación, se añade a la resina una disolución de 3 equivalentes de ácido 4-nitro-3-pirazol carboxílico (iv), 3 equivalentes de HOBT (hidroxibenzotriazol) y 3 equivalentes de Diisopropil carbodiimida (DIC) en DMF. La mezcla se agita una noche a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se elimina por filtración. La resina se lava 3 veces con DMF, 2 veces con metanol y 5 veces con DMF. La resina se trata con una disolución molar de cloruro de estaño (SnCl₂), una noche a temperatura ambiente. La mezcla de
 25 reacción se elimina por filtración. La resina se lava 5 veces con DMF, 2 veces con metanol y 3 veces con DCM (diclorometano) y 2 veces con éter y se seca en vacío para proporcionar la resina (ii).

2- Preparación de los productos (i') por aminación reductora

En un vial, se hincha la resina (ii) en dicloroetano (DCE). Se añaden 3 equivalentes de aldehído (iii) en disolución en DMF seguido de 5 equivalentes de cianoborohidruro de sodio en metanol que contiene 10% de ácido acético. La mezcla se lleva a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra y la resina se lava sucesivamente 2 veces con metanol, 3 veces con DCM (diclorometano), 2 veces con metanol y 3 veces con DCM. Los productos finales se obtienen por escisión con una disolución de ácido trifluoroacético/DCM (50/50) a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se aísla por filtración y evaporación del disolvente. El producto (i') se purifica mediante cromatografía líquida en fase normal o mediante LC/MS preparativa.

Material y métodos

LC/MS método analítico A:

El análisis se efectúa en un espectrómetro de masa Waters, modelo ZQ en modo electropulverización negativa y positiva (gama de 10 a 1.200 amu) conectado a un instrumento HPLC Agilent HP 1100. La separación se efectúa en una columna Waters Xbridge C18 (3X50 mm, 2,5 µm diámetro de las partículas) mantenida a 60°C, utilizando un gradiente acetonitrilo/agua que contiene 0,1% (v/v) de ácido fórmico y con un caudal de 1,1 ml/min. El gradiente pasa de 5 a 100% de acetonitrilo en 5 minutos, se mantiene a 100% ½ minuto y se vuelve a llevar a 5% en 1 minuto. La duración total de la separación es de 7 minutos. Además del análisis de espectroscopía de masa, se efectúa una detección UV (red de diodos) a las longitudes de onda de 210 a 400 nM así como una medida ELSD (detector evaporativo de dispersión de luz) mediante un instrumento Sedere Sedex 85.

LC/MS método analítico B:

El análisis se efectúa en un espectrómetro de masa Waters, modelo ZQ en modo electropulverización negativa y positiva (gama de 10 a 1.200 amu) conectado a un instrumento Waters Alliance HT. La separación se efectúa en una columna Waters Atlantis dC18 (2,1x50 mm, 5 µm diámetro de las partículas) mantenida a 25°C, utilizando un gradiente acetonitrilo/agua que contiene 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético y con un caudal de 0,5 ml/min. El gradiente pasa de 5 a 85% de acetonitrilo en 5 minutos y se mantiene a 90% durante 1 minuto. La duración total de la separación es de 7 minutos. Además del análisis de espectroscopía de masa, se efectúa una detección UV (red de diodos) a las longitudes de onda de 210 a 400 nM.

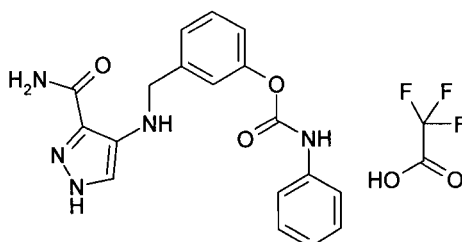
LC/MS método preparativo C:

Los productos se purifican mediante LC/MS preparativa utilizando un sistema Waters FractionLynx compuesto por una bomba Waters modelo 600 para el gradiente, una bomba Waters modelo 515 para la regeneración, una bomba Waters Reagent Manager, un inyector automático modelo 2700, 2 interruptores Theodyne modelo LabPro, un detector Waters de red de diodos, un espectrómetro de masa Waters modelo ZMD y un colector de fracciones modelo 204. El instrumento se maneja mediante el programa informático Waters FractionLynx. A la salida de la columna de separación, 1/1.000 del flujo se deriva mediante un separador LC Pcking Accurate; este flujo se mezcla con metanol (caudal, 0,5 ml/min) y se envía hacia los detectores: $\frac{3}{4}$ se envía hacia la red de diodos y $\frac{1}{4}$ hacia el espectrómetro de masa; el resto del flujo (999/1.000) se envía hacia el colector de fracciones. El producto se recoge si el pico de masa se observa por FractionLynx, si no el flujo se elimina directamente. Las fórmulas moleculares de los productos se transmiten al programa informático fractionLynx y el producto se recoge cuando se detectan los picos de masa $[M+H]^+$ y $[M+Na]^+$. Las fracciones se recogen en viales que se evaporan en un evaporador giratorio Jouan modelo RC10.10. El peso del producto obtenido se determina midiendo el peso del vial después de la evaporación del disolvente. Las informaciones sobre las columnas y los gradientes utilizados se proporcionan para cada ejemplo en la parte siguiente.

20 LC/MS método analítico D:

El análisis se efectúa en un espectrómetro de masa Waters SQD en modo electropulverización negativa y positiva (gama de 10 a 1.200 amu) conectado a un instrumento Waters Alliance HT. La separación se efectúa en una columna BEH (2,1X50 mm, 1,7 μ m diámetro de las partículas) mantenida a 25°C, utilizando un gradiente acetonitrilo/agua que contiene 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético y con un caudal de 1 ml/min. El gradiente pasa de 5 a 100% de acetonitrilo en 2 minutos. Además del análisis de espectroscopía de masa, se efectúa una detección UV (red de diodos) a las longitudes de onda de 210 a 400 nM.

Ejemplo 1: Trifluoroacetato de 4-([3-fenil]carbamoil)oxi)bencil] amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



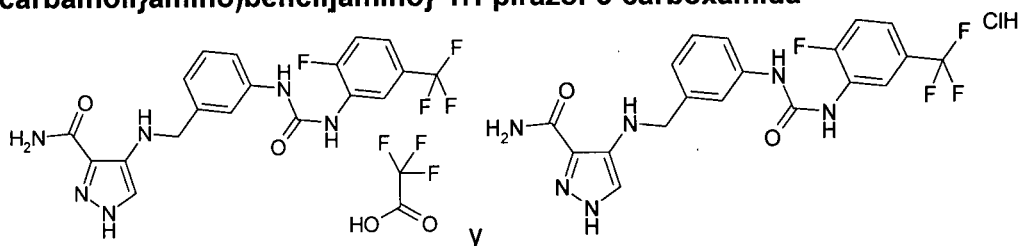
Preparación de la resina (ii) :

- 5 30 g de resina Rink (PolymerLab ; 0,99 mmol/g) se hinchan en 150 ml de DMF. Después de 10 min de agitación, se filtra el DMF y se reemplaza por 150 ml de una disolución de piperidina en DMF (50/50, v/v). La mezcla se mantiene 1 hora con agitación y se filtra. La resina se lava sucesivamente 5 veces con 150 ml de DMF, 2 veces con 150 ml de metanol y 3 veces con 150 ml de DMF. A continuación, se añade a la resina una
- 10 disolución de 14,1 g de ácido 4- nitro-3-pirazol carboxílico (90 mmoles, 3 equi.) y 13,8 g de HOBt (90 mmoles, 3 equi.) en 150 ml de DMF seguido inmediatamente de 13,8 ml de DIC (90 mmoles ; 3 equi.). La mezcla se mantiene 16 horas con agitación a temperatura ambiente. La disolución se filtra, la resina se lava sucesivamente 5 veces con 150 ml de DMF, 2 veces con 150 ml de metanol y 3 veces con 150 ml de DMF y 150 ml de una
- 15 disolución 1M de SnCl_2 (33 g en 150 ml). La agitación a temperatura ambiente se mantiene 24 horas, la mezcla se filtra y la resina se lava 5 veces con 150 ml de DMF, 2 veces con 150 ml de metanol, 3 veces con 150 ml de DCM y 2 veces con 150 ml de éter etílico. Después de secar en vacío se aíslan 31 g de resina intermedia (ii).

Preparación del ejemplo 1 :

- 20 100 mg de resina (ii) se hinchan en 0,3 ml de DCE y se añaden 72 mg de 3-formil-fenil éster del ácido fenil-carbámico (0,3 mmoles ; ~ 3 equi.) en disolución en 0,2 ml de DMF seguidos de 33 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). La mezcla se calienta a 80°C durante 1 hora y se filtra después de enfriar a temperatura ambiente. La resina se lava sucesivamente 2 veces con 1 ml de MeOH, 5 veces con 1 ml de DMF, 3
- 25 veces con 1 ml de MeOH y 5 veces con 1 ml de DCM. El producto se escinde por tratamiento de la resina con 1 ml de una disolución de TFA/DCM a 50/50. La disolución se evapora y el producto bruto obtenido se purifica directamente mediante HPLC preparativa. Se obtienen 2,4 mg del producto esperado 1 (rdt=5%). ($[\text{M}+\text{H}]^+$: 352). RT= 2,49 min (Método A)

Ejemplo 2a : Trifluoroacetato de 4-[[3-([2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida y Ejemplo 2b : Hidrocloruro de 4-[[3-([2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación de la 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea :

Una mezcla de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 290 μ l de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato en 4 ml de DCE se trata en un horno microondas CEM Discover a 100°C durante 10 minutos (potencia 90). Después de enfriar, la mezcla se vierte en 100 ml de una disolución saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se aíslan 740 mg del aldehído esperado (rdt= 57%) con una pureza LC/MS de 82%. El producto bruto se utiliza directamente para las etapas siguientes. ([M+H]⁺): 327. RT= 4,28 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 2a :

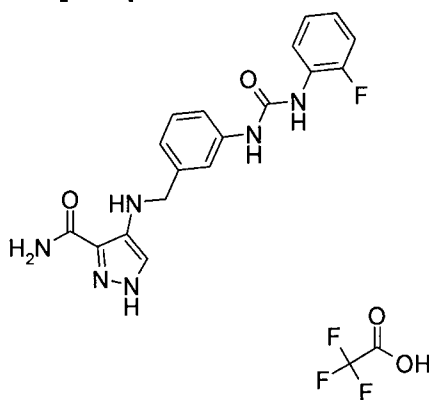
El ejemplo 2a se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 1g de resina (ii), 520 mg de 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (1,6 mmoles, 2 equi.) y 264 mg de cianoborohidruro de sodio (4 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se obtiene el producto 2a. (EIMS ([M+H]⁺): 437. RT= 3,45min.(método A).

Preparación del ejemplo 2b :

El ejemplo 2b se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 1g de resina (ii), 520 mg de 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (1,6 mmoles, 2 equi.) y 264 mg de cianoborohidruro de sodio (4 mmoles ; ~5 equi.). Después de filtrar y de evaporar se aíslan 301 mg de producto bruto (pureza LC/MS 83%). El producto bruto se purifica en columna de sílice utilizando una mezcla DCM/MeOH (90/10) como eluyente). Se aíslan 151 mg de sólido amarillo claro (rdt 43%). El producto se disuelve en 2 ml de MeOH y se transforma en su sal hidrocloreuro mediante la adición de una disolución 4N de HCl en dioxano. Después de evaporar, se aísla el producto **2b** en forma de sólido amarillo claro. (EIMS ([M+H]⁺): 437. RT= 3,45min.(método A). ¹H NMR (D₆-

MeOD) (600MHz): 4,62 (s, 2H); 7,19 (d, 1H); 7,36 (2s, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,62 (m, 1H)

5 **Ejemplo 3 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-fluorofenil) carbamoil]amino}bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida**



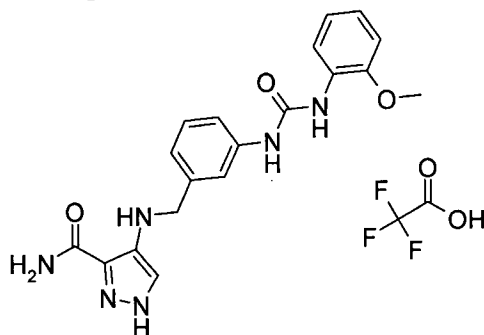
Preparación de la 1-(2-Fluoro-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea :

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 548 mg de 2-fluoro-fenil isocianato en 4 ml de DCE. Después de enfriar, la mezcla se vierte en 100 ml de una disolución saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se aíslan 864 mg del aldehído esperado en forma de goma con una pureza LC/MS de 77%. Se obtiene una fracción cristalizada después de triturar en éter etílico. Se aíslan 165 mg de sólido ([M+H]⁺): 259. RT= 4,28 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Preparación del ejemplo 3:

El ejemplo 3 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 104 mg de 1-(2-Fluoro-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,4 mmoles, 2 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 33 mg del producto 3. (rdt=43%). EIMS ([M+H]⁺): 369. RT= 3,70 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método A).

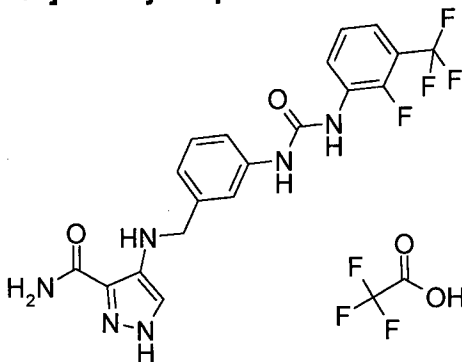
Ejemplo 4 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-metoxifenil)carbamoyl]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación de la 1-(2-Metoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea :

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 597 mg de 2-metoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 300 mg brutos del aldehído esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 271. RT= 5,14 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 10 *Preparación del ejemplo 4:*
El ejemplo 4 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 162 mg de 1-(2-Metoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 10,4 mg del producto 4. (rdt=11%). EIMS ([M+H]⁺): 381. RT= 3,84 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método A).
- 15

Ejemplo 5: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoyl]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



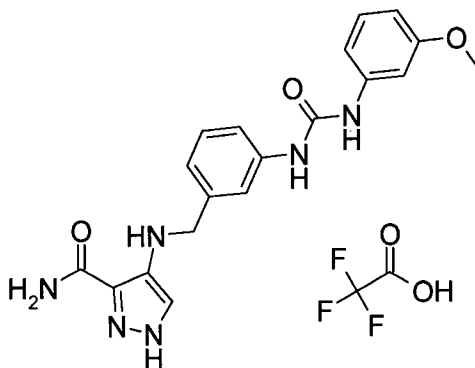
- 20 *Preparación de la 1-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea :*
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 820 mg de 2-fluoro-3-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 300 mg brutos del aldehído

esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 327. RT= 4,21 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 5 :

5 El ejemplo 5 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 195 mg de 1-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 31,4 mg del producto 5. (rdt=29%). EIMS ([M+H]⁺): 437. RT= 3,33 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

10 **Ejemplo 6 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3-metoxifenil) carbamoil]amino}bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida**



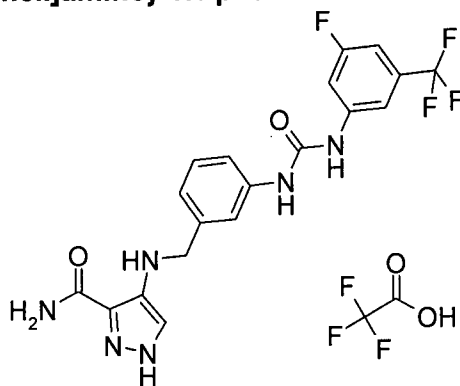
Preparación de la 1-(3-metoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea :

15 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 597 mg de 3-metoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 598 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 271. RT= 5,05 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 6:

20 El ejemplo 6 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 162 mg de 1-(3-Metoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 17 mg del producto 6. (rdt=17%). EIMS ([M+H]⁺): 381. RT= 2,47 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

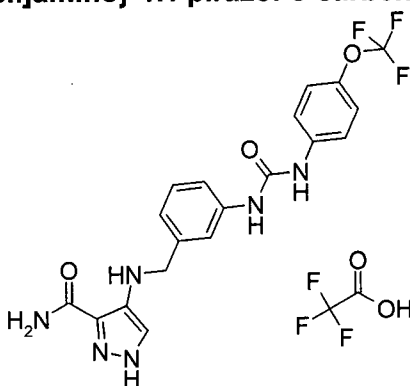
Ejemplo 7: Trifluoroacetato de 4-([3-([3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)bencil]amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación de la 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea :

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 597 mg de 3-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 924 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 327. RT= 4,48 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 10 *Preparación del ejemplo 7 :*
El ejemplo 7 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 196 mg de 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 33,6 mg del producto 7. (rdt=31%).
- 15 EIMS ([M+H]⁺): 437. RT= 3,55 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

Ejemplo 8 : Trifluoroacetato de 4-([3-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil)amino)bencil]amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



- 20 *Preparación de la 1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea :*

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 812 mg de 4-trifluorometoxi-fenil

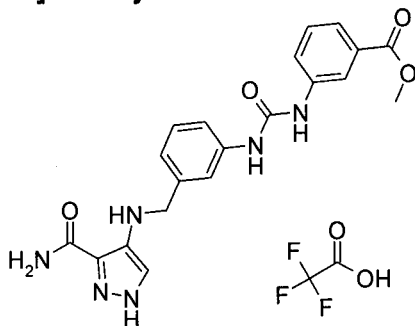
isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 558 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 325. RT= 4,13 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 8 :

- 5 El ejemplo 8 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 195 mg de 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 26,3 mg del producto 8. (rdt=24%). EIMS ([M+H]⁺): 435. RT= 3,34 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

10

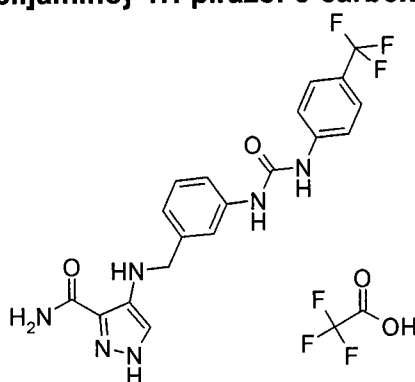
Ejemplo 9: Trifluoroacetato de 3-[[[3-[[[3-carbamoil-1H-pirazol-4-il]amino]metil]fenil]carbamoil]amino}benzoato de metilo



Preparación de la 1-(3-Metoxycarbonil)-3-(3-Formil-fenil)-urea

- 15 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 812 mg del éster metílico del ácido 3-Isociano-benzoico (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 695 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 299. RT= 2,94 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 20 *Preparación del ejemplo 9 :*
- El ejemplo 9 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 180 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 25,3 mg del producto 9. (rdt=24%). EIMS ([M+H]⁺): 409. RT= 2,67 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).
- 25

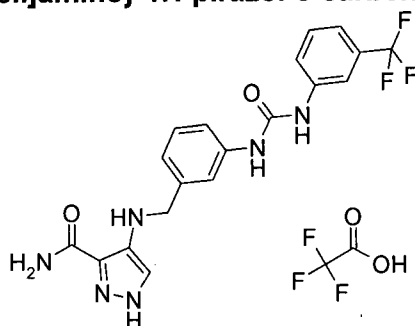
Ejemplo 10: Trifluoroacetato de 4-{{3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea :

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 748 mg de 4-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 896 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 309. RT= 4,14 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 10 *Preparación del ejemplo 10 :*
El ejemplo 10 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 185 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 20,9 mg del producto 10. (rdt=19%). EIMS ([M+H]⁺): 419. RT= 3,33 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).
- 15

Ejemplo 11 : Trifluoroacetato de 4-{{3-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida



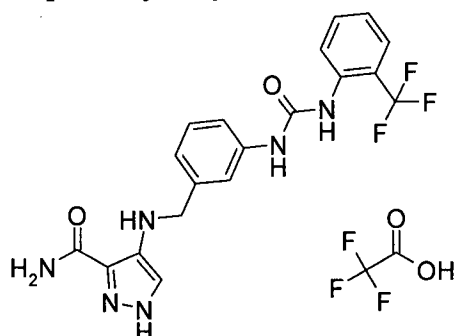
- 20 *Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea :*
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 748 mg de 3-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 744 mg del aldehído bruto esperado y

se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 309. RT= 4,04 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 11 :

El ejemplo 11 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 185 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 25,9 mg del producto 11. (rdt=24%). EIMS ([M+H]⁺): 419. RT= 3,25 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

Ejemplo 12 : Trifluoroacetato de 4-{[3-([2-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida



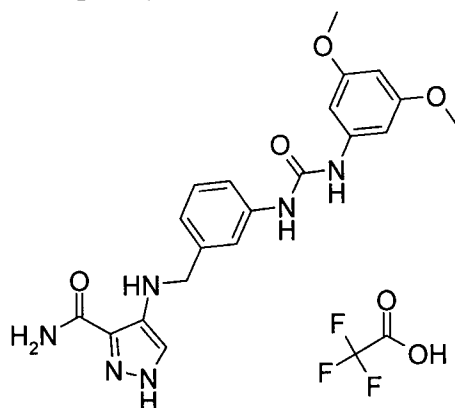
Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea :

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 748 mg de 2-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 744 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 309. RT= 5,51 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 12:

El ejemplo 12 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 185 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 17,5 mg del producto 12. (rdt=16%). EIMS ([M+H]⁺): 419. RT= 2,64 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

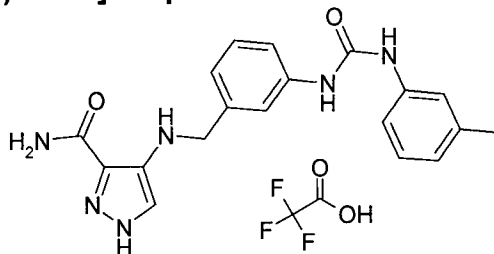
Ejemplo 13 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil) carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-urea :

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 717 mg de 3,5-dimetoxifenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 893 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 301. RT= 2,99 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 10 *Preparación del ejemplo 13 :*
El ejemplo 13 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 180 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 14,9 mg del producto 13. (rdt=14%). EIMS ([M+H]⁺): 411. RT= 4,61 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método A).
- 15

Ejemplo 14 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3-metilfenil) carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



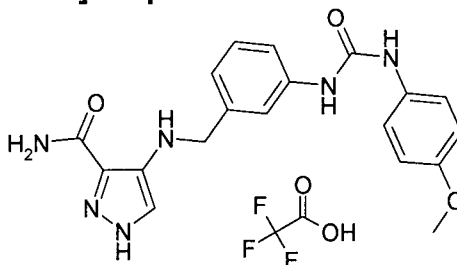
- 20 *Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3-tolil)-urea :*
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 533 mg de 3-tolil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 629 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan

directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 255. RT= 3,27 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 14 :

El ejemplo 14 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 153 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 17 mg del producto 14. (rdt=18%). EIMS ([M+H]⁺): 365. RT= 4,66 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

10 **Ejemplo 15 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(4-metoxifenil) carbamoil]amino}bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida**



Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea :

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 597 mg de 4-metoxifenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 747 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 271. RT= 2,53 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

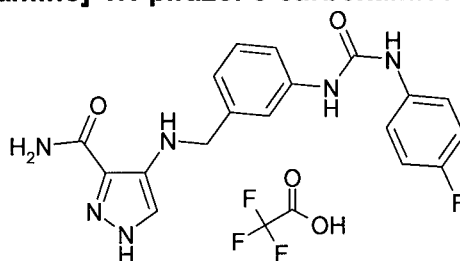
Preparación del ejemplo 15 :

El ejemplo 15 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 162 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 2,6 mg del producto 15. (rdt=3%). EIMS ([M+H]⁺): 381. RT= 4,3 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

25

30

Ejemplo 16: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(4-fluorofenil)carbamoyl]amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida



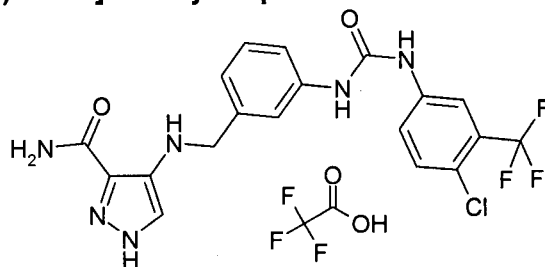
Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-urea :

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 548 mg de 4-fluorofenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 760 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 259. RT= 2,86 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

10 *Preparación del ejemplo 16 :*

- El ejemplo 16 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 155 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 0,6 mg del producto 16. (rdt=1%). EIMS ([M+H]⁺): 369. RT=4,44 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 17: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoyl]amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida



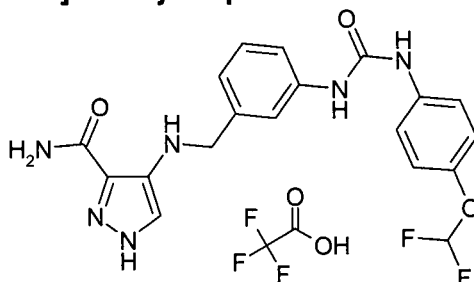
20 *Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3-trifluoro-4-cloro-fenil) urea :*

- El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 886 mg de 4-cloro-3-trifluorofluoro-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 117 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 343. RT= 4,66 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 17 :

El ejemplo 17 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 206 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 7,3 mg del producto 17. (rdt=6%). EIMS ([M+H]⁺): 453. RT= 5,38 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 18: Trifluoroacetato de 4-{[3-({[4-(difluorometoxi)fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida



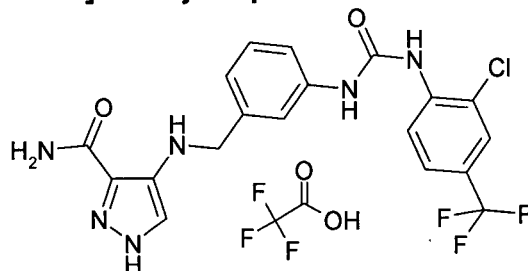
10 *Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(4-difluorometoxi-fenil) urea :*

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 741 mg de 4-difluorometoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 840 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 307. RT= 3,39 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 18 :

El ejemplo 18 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 184 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 28,5 mg del producto 18. (rdt=27%). EIMS ([M+H]⁺): 417. RT= 4,9 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 19 : Trifluoroacetato de 4-{[3-({[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida



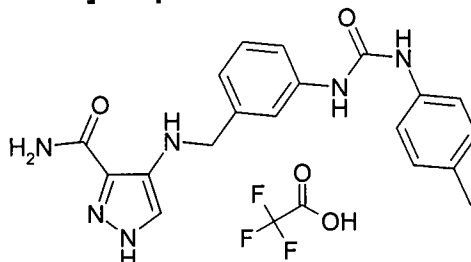
Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil) urea :

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 886 mg de 2-cloro-4-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aísla 1 g del aldehído bruto esperado y se utiliza directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 343. RT= 4,66 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 19:

El ejemplo 19 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 206 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 24,3 mg del producto 19. (rdt=22%). EIMS ([M+H]⁺): 453. RT= 5,36 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 20 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(4-metilfenil)carbamoil]amino}bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



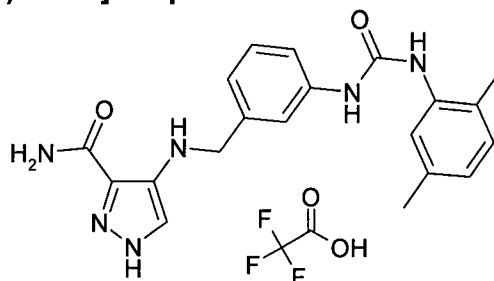
Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(4-tolil)-urea :

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 533 mg de 4-tolil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 683 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 255. RT= 3,16 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 20:

El ejemplo 20 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 153 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 15,3 mg del producto 20. (rdt=16%). EIMS ([M+H]⁺): 365. RT= 4,58 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

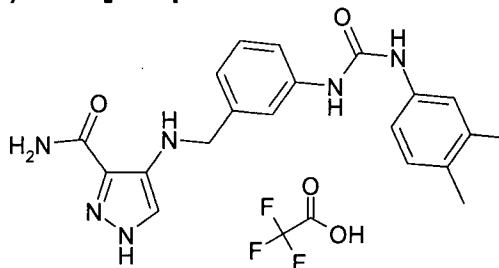
Ejemplo 21 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2,5-dimetilfenil) carbamoil]amino}bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2,5-dimetil-fenil) urea :

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 589 mg de 2,5-dimetil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 660 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 269. RT= 3,39 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 10 *Preparación del ejemplo 21 :*
El ejemplo 21 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 161 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 26,7 mg del producto 21. (rdt=27%). EIMS ([M+H]⁺): 379. RT= 4,68 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).
- 15

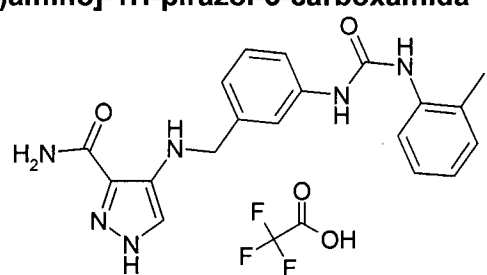
Ejemplo 22 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3,4-dimetilfenil) carbamoil]amino}bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



- 20 *Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3,4-dimetil-fenil)-urea :*
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 589 mg de 3,4-dimetil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 621 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 269. RT= 3,55 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 25 *Preparación del ejemplo 22 :*

El ejemplo 22 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 161 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 32 mg del producto 22. (rdt=32%). EIMS ([M+H]⁺): 379. RT= 4,8 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

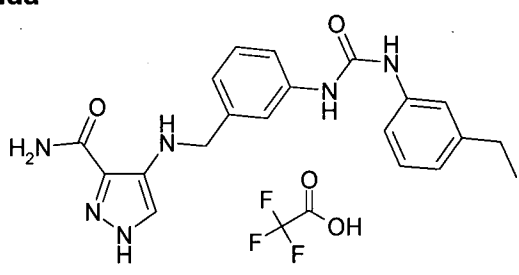
Ejemplo 23 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(2-metilfenil) carbamoil]amino}bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2-tolil) urea :
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 533 mg de 2-Tolil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 621 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 255. RT= 5,14 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 23 :
El ejemplo 23 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 153 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 16,7 mg del producto 23. (rdt=17%). EIMS ([M+H]⁺): 365. RT= 4,5 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 24: Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(3-etilfenil) carbamoil]amino}bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



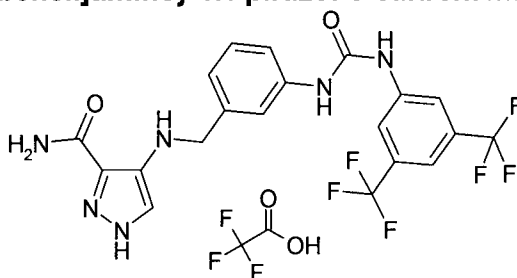
Preparación : de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3-etil-fenil) urea :

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 589 mg de 3-etil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 732 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 255. RT= 5,51 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 24 :

El ejemplo 24 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 160 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 12,2 mg del producto 24. (rdt=12%). EIMS ([M+H]⁺): 365. RT= 4,5 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 25: Trifluoroacetato de 4-{[3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida



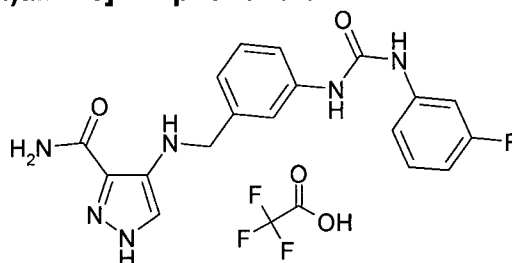
Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil) urea :

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 1,02 g de 3,5-bis-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 489 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 377. RT= 5,05 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 25 :

El ejemplo 25 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 225 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 3,3 mg del producto 25. (rdt=4%). EIMS ([M+H]⁺): 365. RT= 4,5 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 26: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3-fluorofenil)carbamoyl]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



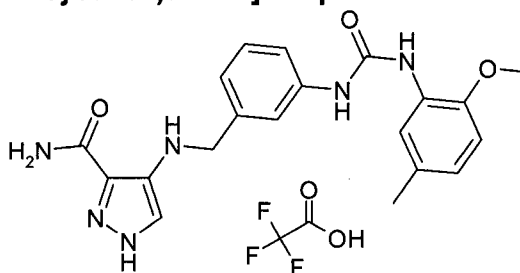
Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3-fluoro-fenil) urea :

5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 548 mg de 3-fluoro-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 723 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 259. RT= 4,04 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

10 *Preparación del ejemplo 26 :*

El ejemplo 26 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 155 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 23,5 mg del producto 26. (rdt=25%). EIMS ([M+H]⁺): 369. RT= 4,7 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 27 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoyl]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



20 *Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2-metoxi-5-metil-fenil) urea :*

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 653 mg de 2-Metoxi-5-metil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 797 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 285. RT= 2,94 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

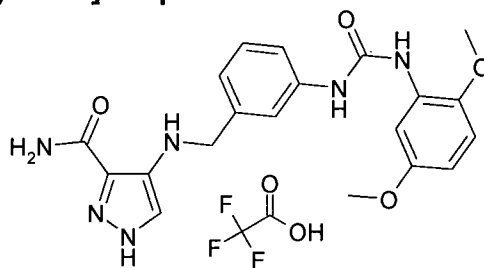
25

Preparación del ejemplo 27:

Wb

El ejemplo 27 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 170 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 20 mg del producto 27. (rdt=25%). EIMS ([M+H]⁺): 395. RT= 5 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 28 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil) carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



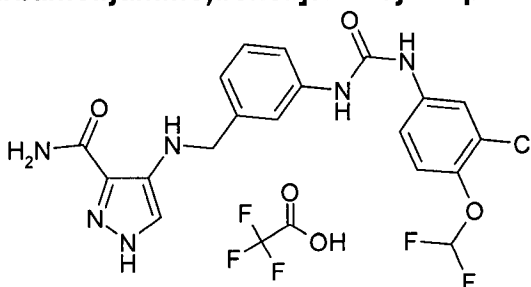
10 Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2,5-dimetoxi-fenil) urea :

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 717 mg de 2,5-Dimetoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 853 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 301. RT= 4,14 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

15 Preparación del ejemplo 28 :

El ejemplo 28 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 170 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 11,8 mg del producto 28. (rdt=12%). EIMS ([M+H]⁺): 411. RT= 4,72 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 29 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3-cloro-4-(difluorometoxifenil)carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



25 Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil) urea :

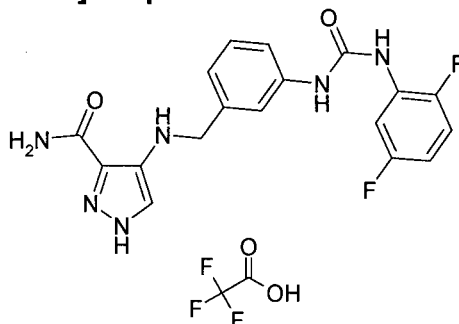
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 878 mg de 3-cloro-4-difluorometoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 936 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 341.

5 RT= 4,21 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 29 :

El ejemplo 29 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 204 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 8,3
10 mg del producto 29. (rdt=7%). EIMS ([M+H]⁺): 451. RT= 5,36 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 30 : Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2,5-difluorofenil) carbamoyl]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



15

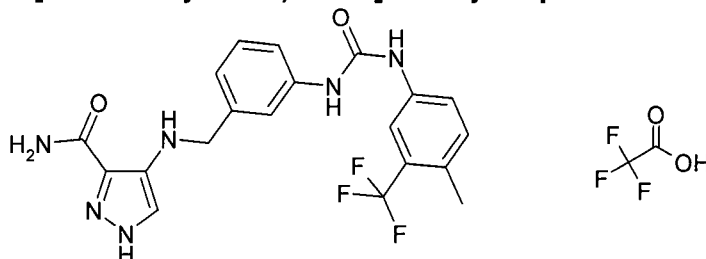
Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2,5-difluoro-fenil) urea :

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 620 mg de 2,5-Difluoro-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 952 mg del aldehído bruto esperado y
20 se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 277. RT= 4,13 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

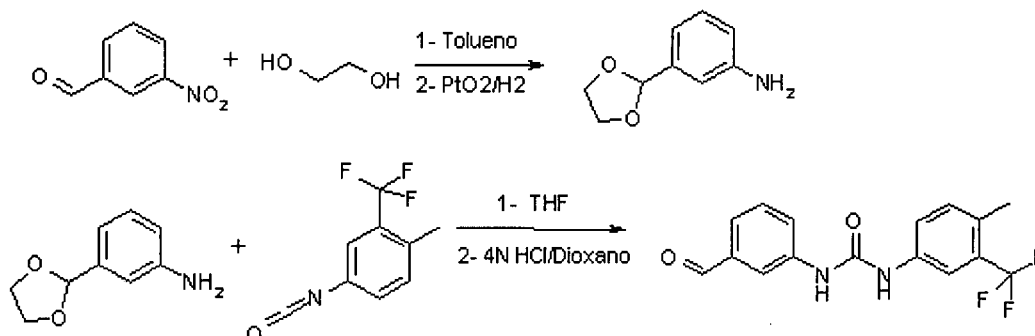
Preparación del ejemplo 30 :

El ejemplo 30 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 167 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio
25 (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 14,1 mg del producto 30. (rdt=14%). EIMS ([M+H]⁺): 387. RT= 4,82 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 31 : Trifluoroacetato de 4-([3-([4-metil-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)bencil]amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil) urea



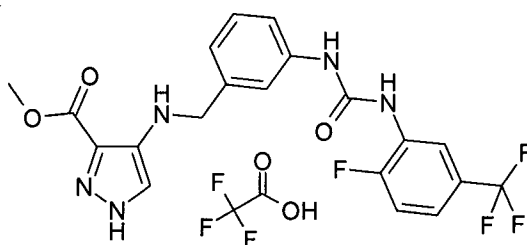
- 5 La urea se preparó de la manera siguiente : se llevan a ebullición durante 4 horas 3 g de 3-nitrobenzaldehído (20 mmoles), 3,4 ml de etilen glicol (60 mmoles) y 0,3 g de ácido para-toluen sulfónico en disolución en 250ml de tolueno, la mezcla se vierte en 100 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en vacío. El producto bruto se hidrogena directamente en 20 ml de THF en presencia de 160 mg de óxido de platino en un equipo Parr. Después de 4 horas de hidrogenación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra sobre celite. Para evitar cualquier degradación la anilina obtenida se deja en disolución en THF a la concentración de 10 mmoles/20ml y se utiliza así para la formación de urea.
- 10 Se tratan 2 ml de la disolución de anilina (1 mmol) con 200 mg de 4-Metil-3-trifluorometil-fenil isocianato durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en 100 ml de disolución de HCl al 10% y se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en vacío. Se aíslan 320 mg del producto esperado en forma de sólido. (rdt cuantitativo) EIMS ([M+H]⁺): 323. RT= 4,37 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 20

Preparación del ejemplo 31 :

El ejemplo 31 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 193 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles ; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 36,7

mg del producto 31. (rdt=34%). EIMS ([M+H]⁺): 433. RT= 4,64 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

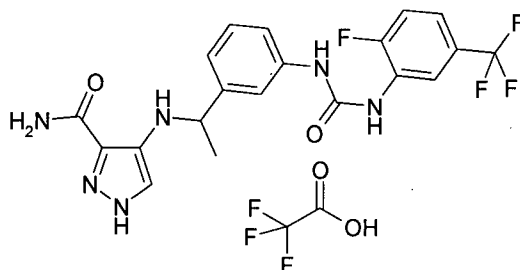
5 **Ejemplo 32:** Trifluoroacetato de 4-{[3-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



10 El compuesto 32 se preparó por aminación reductora directa del éster metílico del ácido 4-amino-3-pirazol carboxílico. Una disolución de 44 mg del éster metílico del ácido 4-amino-3-pirazol carboxílico (0,31 mmoles) y 100 mg de la 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil) urea (véase el ejemplo 2) en una mezcla de 0,6 ml de DCE y 0,5 ml de DMF se trata con una disolución de 59 mg de cianoborohidruro de sodio en 0,5 ml de metanol y 0,05 ml de ácido acético. La mezcla se agita 2 horas a 80°C, se enfría y se vierte en 20 ml de agua. La mezcla se extrae 2 veces con 20 ml de acetato de etilo. Las

15 fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en vacío. Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 20,8 mg del producto 32. (rdt=12%). EIMS ([M+H]⁺): 452. RT= 5,52 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

20 **Ejemplo 33:** Trifluoroacetato de 4-(1-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)ureido]-fenil-etilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida (1 :1)



Preparación de la 1-(3-acetil-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea:

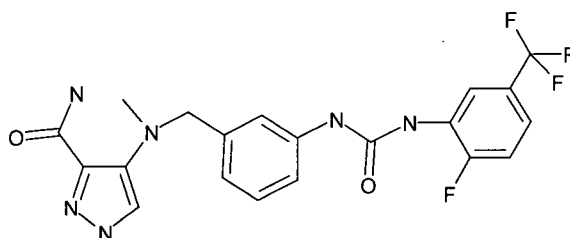
Una mezcla de 181 mg de 3-aminoacetofenona (1,34 mmoles) y 275 mg de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato (1,34 mmoles) en 1 ml de THF se deja con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y se evapora. El sólido se recoge con éter y se filtra. Se aíslan 307 mg de cetona esperada (rdt= 69%) con una pureza LC/MS de 87%.

- 5 El producto bruto se utiliza directamente para la etapa siguiente. ([M+H]⁺): 341. Tiempo de Ret: 6,06 min (método A).

Preparación del ejemplo 33 :

- Se hinchan 450 mg de resina I (0,45 mmoles) en 2 ml de DCE y se añaden 307 mg de 1-(3-acetil-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea (0,9 mmoles ; 2 equi.) en disolución en 2 ml de DMF seguidos de 149 mg de cianoborohidruro de sodio (2,25 mmoles ; 5 equi.). La mezcla se trata en un horno microondas CEM Discover a 100°C durante 10 minutos (potencia 90) La resina se lava sucesivamente 2 veces con 2 ml de MeOH, 3 veces con 2 ml de diclorometano, 2 veces con 2 ml de MeOH y 3 veces con 2 ml de diclorometano. El producto se escinde por tratamiento de la resina con 4 ml de una disolución de ácido trifluoroacético/diclorometano a 50/50. La disolución se evapora y el producto bruto obtenido se purifica directamente mediante HPLC preparativa. Después de liofilizar, se obtienen 13,5 mg del producto esperado (sólido blanco, rdt=5%). ([M+H]⁺): 451). RT: 4,77 min (Método A)

- 20 **Ejemplo 34 : 4-({3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-metil-amino)-1h-pirazol-3-carboxamida**



- A una disolución de 0,25g de 4-[(3-amino-bencil)-metil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida en 25ml de THF anhidro se añade a 20°C una disolución de 0,14ml de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno. El medio de reacción se agita 12h a 20°C, y se diluye con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 50ml de agua destilada, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El resto obtenido se cromatografía en columna de sílice (15g de sílice cartucho Merck de granulometría de 15 a 45µm, diámetro de la columna 2,2 cm,

fracciones de 5ml, caudal de 10ml/min, eluyente diclorometano 95 metanol 5 –en volúmenes). Las fracciones 35 a 95 se juntan y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,02g de 4-({3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-metil-amino)-1h-pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido. ([M+H]⁺): 451). RT: 3,55 min (Método A)

La 4-[(3-amino-bencil)-metil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida se obtiene de la manera siguiente :

A una disolución de 1,26g de 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida en 90 ml de etanol absoluto se añaden en pequeñas fracciones 3,6g de cloruro de estaño dihidrato a 20°C. El medio de reacción se agita 15h a 20°C y se lleva a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con 500ml de una mezcla cloruro de metileno 90 / metanol 10 (en volúmenes) y 500 ml de una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de potasio. Este medio se agita a 20°C durante 2h y se filtra. El sólido obtenido después de la filtración se extrae dos veces con una mezcla de 100ml de cloruro de metileno 90 metanol 10 (en volúmenes), y las fases líquidas se juntan y se decantan. La fase acuosa se extrae 2 veces con 200ml de cloruro de metileno, las fases orgánicas se juntan, se lavan con 300ml de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,6g de 4-[(3-amino-bencil)-metil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un merengue crema. ([M+H]⁺): 246). RT: 0,3 min (Método A)

La 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida se prepara de la manera siguiente :

A una disolución de 2,49g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico en 30ml de tolueno se añaden 4,45g de ácido paratoluensulfónico monohidrato y se calienta el medio de reacción a reflujo de tolueno durante 17h. Después de enfriar el medio de reacción a temperatura ambiente, se añaden 15ml de metanol, 700ml de acetato de etilo y finalmente 300ml de agua destilada. Se ajusta el pH de este medio a un valor de 11 mediante la adición de 100ml de una disolución acuosa 1N de sosa. Esta disolución se filtra, el sólido se extrae dos veces con 30ml de acetato de etilo y las fases líquidas se juntan y se decantan. La fase acuosa se extrae 2 veces con 200ml de cloruro de metileno, las fases orgánicas se juntan, se lavan con 300ml de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 1,41g de 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-

carboxamida en forma de un sólido beige que funde a 166°C. ([M+H]⁺): 276). RT: 2,61 min (Método A)

La 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico se obtiene de la manera siguiente :

- 5 Una disolución de 1,61g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-(3-nitro-bencilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico, 1,25g de paraformaldehído y 0,94g de sulfato de magnesio anhidro en 70ml de ácido acético glacial se agita a temperatura ambiente durante 4h. Se añaden a esta disolución 1,23g de cianoborohidruro de sodio en pequeñas fracciones. El medio de reacción se agita 2h a temperatura ambiente y se vierte sobre
10 300ml de una disolución acuosa de sosa 5N y 120g de hielo machacado ajustando el pH a 11. Se añaden 300 ml de una disolución saturada en cloruro de sodio. Esta disolución se filtra y el sólido se lava tres veces con 60ml de agua destilada. El sólido así recogido se seca al aire. Se obtienen 1,51g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo
15 claro. ([M+H]⁺): 426). RT: 3,87 min (Método A)

La 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-(3-nitro-bencilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico se obtiene de la manera siguiente :

- A una disolución de 15,43g de hidrocloreuro de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-amino-1-H-pirazol-3-carboxílico y 7,01g de diisopropiletilamina en 490ml de tetrahidrofurano anhidro se añaden 8,2g de 3-nitro-benzaldehído y 5,9g de sulfato de magnesio anhidro. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 1h30, se deja que vuelva a 20°C y se enfría a 5°C mediante un baño de agua helada. Se añaden a la suspensión crema obtenida, en pequeñas fracciones, 15,5g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita 5 minutos a 5°C y se deja que vuelva a
20 temperatura ambiente. Dejar con agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La disolución turbia naranja-marrón obtenida se vierte en 1.500ml de agua destilada. Se añaden 1.000ml de diclorometano a la disolución lechosa marrón claro obtenida. Después de agitar y de decantar la fase clorometilénica, se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con 500ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se lavan
25 con 500ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre papel y se llevan a sequedad en el evaporador giratorio (Temp. 40°C P : 15mbares). Se obtienen 27,19g de un sólido amarillo marrón pegajoso que se recristaliza en 360 ml de acetonitrilo a reflujo. Se obtiene un primer lote de 7,7g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-(3-nitro-bencilamino)-1H-pirazol-3-
30 carboxílico en forma de un sólido amarillo.

El filtrado acetonitrilo se recupera y se lleva a sequedad en el evaporador giratorio (temp.40°C P : 15mbares). Se obtienen 19,7g de una masa pegajosa ocre que se tritura a 20°C con 50ml de acetonitrilo durante 1 hora. La suspensión obtenida se filtra sobre VF n°3 y se lava dos veces con 15ml de acetonitrilo. Se obtiene después de secar al
5 aire y después en estufa heraeus (temp.40°C P : 0,2mbares) un segundo lote de 6,59g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-(3-nitro-bencilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo.

([M+H]⁺): 412). RT: 3,93 min (Método A)

10 La 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-Amino-1H pirazol-3-carboxílico se prepara de la manera siguiente :

A una suspensión de 10,72g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico en 600ml de etanol absoluto se añaden en pequeñas fracciones 27,64g de cloruro de estaño dihidrato. El medio de reacción se agita 48 horas a 20°C. La disolución clara marrón obtenida se lleva a sequedad en el evaporador giratorio. El
15 merengue marrón claro obtenido se recoge con 700ml de una mezcla 90/10 en volúmenes de cloruro de metileno / metanol. A la disolución marrón obtenida se añaden 700ml de una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. La suspensión crema obtenida se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden 30g de Clarcel Flo a la suspensión y se deja con agitación 10 minutos a temperatura ambiente.

20 Se filtra y la torta se lava 2 veces con 250ml de mezcla 90/10 en volúmenes de cloruro de metileno / metanol. El sólido se filtra con succión, se recupera el filtrado y se trasvasa a una ampolla para decantar. Se decanta la fase clorometilénica y se extrae de nuevo la fase acuosa 2 veces con 250ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre papel y se llevan a
25 sequedad en el evaporador giratorio. Se obtienen 8,53g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-amino-1H pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido rosa pálido. ([M+H]⁺):277). RT: 2,36 min (Método A)

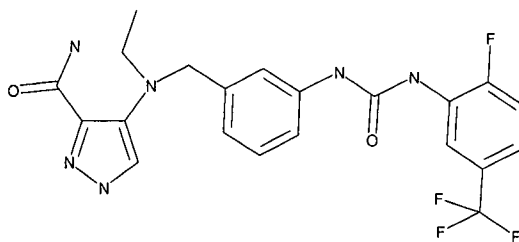
La 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico se obtiene de la manera siguiente :

30 A una disolución de 28,76g de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida, y 20,27g de 1-hidroxibenzotriazol en 100ml de dimetilformamida se añaden 23g de 2,4-dimetoxi bencilamina, y 20,04g de ácido 4-nitro-3-pirazol carboxílico al 98%. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La disolución amarilla clara obtenida se vierte sobre 1.000ml de agua destilada. Se obtiene
35 una suspensión blanca que se deja 1 hora a temperatura ambiente. Se filtra la

suspensión y se lava la torta 3 veces con 250ml de agua destilada. El sólido obtenido se filtra con succión, se seca al aire y después en estufa Heraeus en vacío (temp. 40°C P : 0,2mbares). Se obtienen 40,65g de un sólido blanco, que se tritura en 750ml de isopropanol a reflujo durante 20 minutos. La suspensión obtenida se enfría en un baño
5 agua + hielo durante 2 horas y se filtra. La torta se lava 2 veces con 100ml de isopropanol y 2 veces con 100ml de éter isopropílico. El sólido obtenido se seca al aire y después en estufa Heraeus (temp. 40°C P : 0,2mbares). Se obtienen 32,16g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido blanco que funde a 204°C. ([M+H]⁺):307). RT: 3,12 min

10

Ejemplo 35 : 4-(Etilo-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



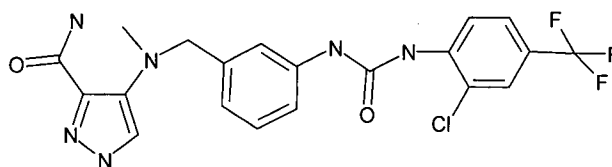
La 4-(Etilo-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida se prepara por condensación del 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno sobre la 4-[(3-amino-bencil)-etil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida según el modo de operación descrito en el ejemplo 34, preparándose este último derivado a partir de la 4-[(3-nitro-bencil)-etil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida según el modo de operación descrito igualmente en el ejemplo 34.

La 4-[(3-nitro-bencil)-etil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida se obtiene de la manera siguiente :

Una disolución de 2,2g de hidrocloreto de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico y 1,3ml de diisopropiletilamina en 70 ml de THF se agita durante cinco minutos y se añaden a esta disolución 1,2g de 3-nitrobenzaldehído y 0,85
25 g de sulfato de magnesio. El medio de reacción se lleva a reflujo durante una hora, después de enfriar a 45°C se añaden en pequeñas fracciones 7,4g de triacetoxi borohidruro de sodio y se calienta de nuevo a reflujo durante tres horas. Como no ha desaparecido todo el producto de partida, después de enfriar a 45°C se añaden en pequeñas fracciones 7,4g de triacetoxi borohidruro de sodio y se calienta de nuevo a
30 reflujo durante dos horas. Después de enfriar el medio de reacción a temperatura ambiente, se vierte sobre 350 ml de agua destilada. La disolución lechosa amarilla clara

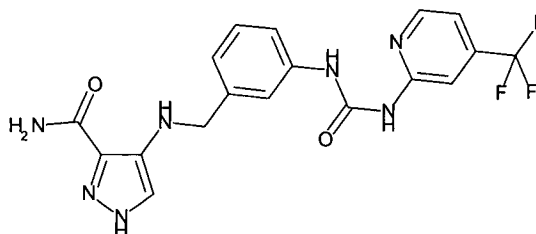
así obtenida se lleva a pH8-9 mediante la adición de 60 ml de una disolución acuosa de sosa 2N. Se añaden 250ml de diclorometano, después de decantar y de extraer la fase acuosa dos veces con 150ml de diclorometano, se juntan las fases orgánicas, se lavan con 250ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 3,19g de un aceite pegajoso que se cromatografía en columna de sílice (90g de sílice cartucho Merck de granulometría de 15 a 45µm, diámetro de la columna 4,7 cm, fracciones de 15ml, caudal de 18ml/min, eluyente acetato de etilo 70 ciclohexano 30 – en volúmenes). Las fracciones 34 a 110 se juntan y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 2,22g de 4-[(3-nitro-bencil)-etil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un merengue amarillo. ([M+H]⁺): 453). RT: 4,02 min (Método A)

Ejemplo 36 : 4-({3-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-metil-amino)-1h-pirazol-3-carboxamida



La 4-({3-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-metil-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida se obtiene por condensación del 1-cloro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno sobre la 4-[(3-amino-bencil)-metil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida según el modo de operación descrito en el ejemplo 34. ([M+H]⁺): 467). RT: 3,81 min (Método A)

Ejemplo 37 : 4-{3-[3-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida



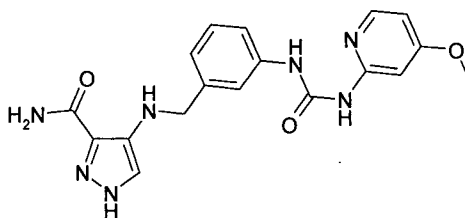
A una disolución de 0,12g de 4-(3-amino-bencilamino)-1H-pirazol-3-carboxamida en 5ml de THF anhidro se añaden a 20°C 88µl de trietilamina y 0,18g de fenil éster del ácido

(4-trifluorometil-piridin-2-il) carbámico. El medio de reacción se calienta 20 mn en microondas y, después de enfriar, se diluye con 25ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con 15ml de agua destilada, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El resto obtenido se cromatografía en columna de sílice (15g de sílice cartucho Merck de granulometría de 15 a 45µm, diámetro de la columna 2,2 cm, fracciones de 3,5ml, caudal de 7ml/min, eluyente acetato de etilo). Las fracciones 36 a 60 se juntan y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,06g de 4-{3-[3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido blanco. ([M+H]⁺): 420).
RT: 0,78 min (Método D).

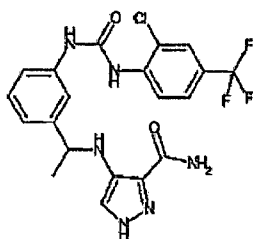
El fenil éster del ácido (4-trifluorometil-piridin-2-il) carbámico se prepara de la manera siguiente :

A una disolución de 2-amino-4-trifluorometil-piridina en 65 ml tetrahidrofurano anhidro se añaden 0,81ml de piridina, se enfría la mezcla de reacción a 5°C y se añaden a esta temperatura 0,95ml de fenilcloroformiato. Después de agitar 2h a 5°C, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se vierte sobre 20ml de agua destilada manteniendo la temperatura a 20°C. Se añaden 50ml de acetato de etilo, se decanta y la fase acuosa se extrae dos veces con 20ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de Magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad. El sólido obtenido se tritura en 10ml de éter diisopropílico. Se obtienen 1,07g de fenil éster del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-il) carbámico en forma de un sólido blanco que funde a 161°C. ([M+H]⁺): 281). RT: 4,30 min (Método A)

Ejemplo 38 : 4-{3-[3-(4-metoxi-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida



Ejemplo 39 : (RS)-4-(1-{3-[3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-etilamino)-1H-pirazol-3-carboxamida



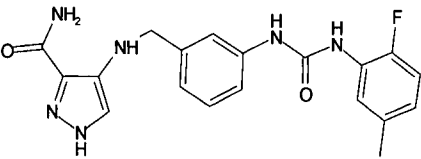
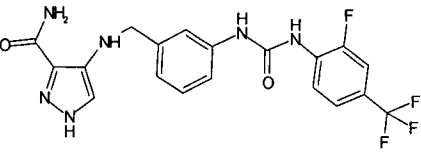
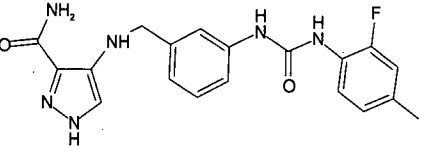
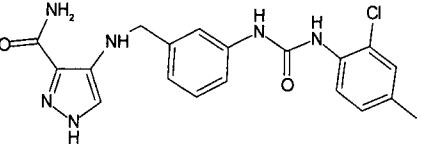
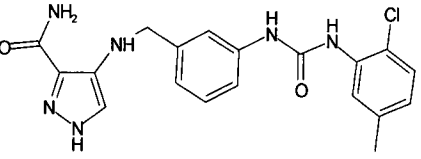
5 Los ejemplos 40 a 58, descritos en la tabla A siguiente, se obtienen o podrían obtenerse isocianatos correspondientes sobre la 4-[(3-amino-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida según el modo de operación descrito en el ejemplo 34.

10

Tabla A

Ejemplo N°	Estructura	[M+H] ⁺ (Método D)	RT (min)
40		403	0,78
41		419	0,91
42		453	0,96
43		442	n.d.
44		435	0,92

45		453	0,92
46		454	n.d.
47		451	0,91
48		393	0,86
49		411	n.d.
50		477	n.d.
51		437	0,96
52		393	0,86
53		428	n.d.

54		383	0,74
55		437	0,89
56		383	0,74
57		399	0,8
58		399	0,81

Determinación de la actividad de los compuestos – Protocolos experimentales

1. KDR

- 5 El efecto inhibitor de los compuestos se determina en un ensayo de fosforilación de sustrato con la enzima KDR *in vitro* mediante una técnica de centelleo (placa de 96 pocillos, NEN).
- El dominio citoplasmático de la enzima KDR humana se clonó en forma de fusión GST en el vector de expresión baculovirus pFastBac. La proteína se expresó en las células SF21
- 10 y se purificó hasta aproximadamente un 60% de homogeneidad.
- La actividad quinasa de KDR se midió en MOPS 20 mM, MgCl2 10 mM, MnCl2 10 mM, DTT 1 mM, EGTA 2,5 mM, b-glicerofosfato 10 mM, pH = 7,2, en presencia de MgCl2 10 mM, Na3VO4 100 µM y NaF 1 mM. Se añaden 10 µl del compuesto a 70 µl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima KDR a 4°C. La reacción se inicia añadiendo 20 µl
- 15 de disolución que contiene 2 µg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de la PLCγ expresado en forma de proteína de fusión GST), 2 µCi γ ³³P[ATP] y ATP 2 µM frío. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se para añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA

200 mM. Se quita el tampón de incubación y los pocillos se lavan tres veces con 300 µl de PBS. La radiactividad de cada pocillo se mide utilizando un contador de radiactividad Top Count NXT (Packard).

5 El ruido se determina midiendo la radiactividad en cuatro pocillos diferentes que contienen ATP radiactivo y el sustrato únicamente.

Se mide un control de actividad total en cuatro pocillos diferentes que contienen todos los reactivos ($\gamma^{33}\text{P}$ -[ATP], KDR y sustrato PLC γ) pero en ausencia del compuesto.

La inhibición de la actividad KDR con el compuesto de la invención se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad control determinada en ausencia del compuesto.

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

2. Tie2

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

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

25 Se mide la actividad quinasa de Tie2 en un tampón MOPS 20mM pH 7,2, que contiene MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM y glicerofosfato 10 mM. En una placa de 96 pocillos FlashPlate mantenida sobre hielo, se deposita una mezcla de reacción compuesta por 70 µl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima GST-Tie2 por pocillo. A continuación, se añaden 10 µL de la molécula de ensayo diluida en DMSO a una concentración del 10% como máximo. Para una concentración dada, cada medida se efectúa por cuadruplicado. La reacción se inicia añadiendo 20 µl de disolución que contiene 2 µg de GST-PLC, ATP frío 2 µM y 1 µCi de $\delta^{33}\text{P}$ [ATP]. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se para añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA 200 mM.

30 Después de eliminar el tampón de incubación, los pocillos se lavan tres veces con 300 µL de PBS. La radiactividad se mide en un MicroBeta1450 Wallac.

La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición respecto a la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

Resultados :

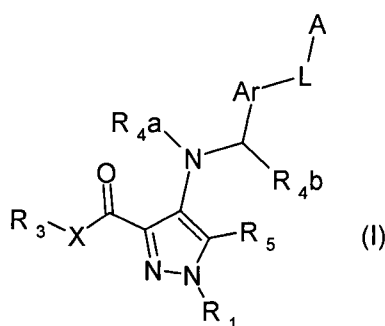
Los compuestos de los ejemplos de la invención presentan una concentración que inhibe el 50 % de la actividad de la quinasa que está comprendida generalmente entre 0,1 nM y 2 µM sobre KDR y/o TIE2, preferentemente comprendida entre 0,1 nM y 500 nM, y más preferentemente comprendida entre 0,1 nM y 50 nM. Los valores de la tabla 1, a continuación, se proporcionan como ilustración.

Tabla 1 :

Ejemplo	KDR	TIE2
2a	8	20
7	4,5	72,7
9	21,8	4.510,4
13	11,8	1.461,9
32	64,1	1.000,8

REIVINDICACIONES

1. Producto de fórmula general (I) siguiente :



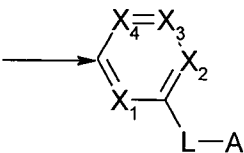
Fórmula (I)

5 en la que :

- 1) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por : arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido ;
- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH-CO-NH y O-CO-NH ;
- 3) R₁ se selecciona del grupo constituido por : H, R₆, COR₆, SO₂R₆, en el que R₆ se elige entre H, OR₇, NR₈R₉, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que R₇ se elige entre H, fenilo, alquilo, y en el que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R₈ y R₉ están unidos entre sí para formar un ciclo saturado de 5 a 8 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N ;
- 4) X se selecciona del grupo constituido por : O y NH ;
- 5) R₃ se selecciona del grupo constituido por : H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido ;
- 6) R_{4a} se selecciona del grupo constituido por : H o alquilo(C1-C4) ;
- 7) R_{4b} se selecciona del grupo constituido por : H o alquilo(C1-C4) ;
- 8) R₅ se selecciona del grupo constituido por : H, halógeno, R₁₀, CN, O(R₁₀), OC(O)(R₁₀), OC(O)N(R₁₀)(R₁₁), OS(O₂)(R₁₀), N(R₁₀)(R₁₁), N=C(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)O(R₁₁), N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₂)C(S)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)S(O₂)(R₁₁), C(O)(R₁₀), C(O)O(R₁₀), C(O)N(R₁₀)(R₁₁), C(=N(R₁₁))(R₁₀), C(=N(OR₁₁))(R₁₀), S(R₁₀), S(O)(R₁₀), S(O₂)(R₁₀), S(O₂)O(R₁₀), S(O₂)N(R₁₀)(R₁₁) ;

en el que cada R_{10} , R_{11} , R_{12} se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquilenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquilenilo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido.

- 5
2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R_{4a} y R_{4b} son H.
3. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R_{4a} es H y R_{4b} es alquilo(C1-C4).
4. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R_{4a} es alquilo(C1-C4) y R_{4b} es H.
- 10
5. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_1 es H
6. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R_3 es H y X es NH.
7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R_3 es metilo y X es O.
- 15
8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R_5 es H
9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque L es NHCONH.
- 20
10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque Ar-L-A es :



en el que cada X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se elige independientemente entre N y C- R'_5 , en el que R'_5 tiene la misma definición que R_5 .

- 25
11. Producto según la reivindicación 10, caracterizado porque R'_5 se selecciona del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH_2 , OCF_3 , y $CONH_2$.
12. Producto según la reivindicación 9, caracterizado porque A se elige entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo ; sustituido opcionalmente.

13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque A está sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por : H, F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, COO-alquilo, CON(R₁₄)(R₁₅), CN, NO₂, N(R₁₄)CO(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), alquilo, alquilo halogenado, alquilo-OH, alquilo-N(R₁₄)(R₁₅), alquilo-(R₁₆), alquilo-COOM, alquilo-SO₃M, cicloalquilo, alquilenos, alquínulos, arilos, heteroarilos, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-arilo y S-heteroarilo, estando cada uno sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre alquilo, halógeno, O-alquilo, N(R₁₄)(R₁₅) ; en el que R₁₄ y R₁₅ se eligen independientemente entre H, alquilo, alquilo-OH, alquilo halogenado, alquilo-NH₂, alquilo-COOM, alquilo-SO₃M ; en el que, cuando R₁₄ y R₁₅ son simultáneamente diferentes de H, se pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S; en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K ; y en el que R₁₆ es H o un heterociclo no aromático sustituido opcionalmente, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S ; cuando A está disustituido, los dos sustituyentes se pueden unir entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

14. Producto según la reivindicación 13, caracterizado porque A está sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de dicho grupo completado con SiMe₃, S-CHF₃ y SF₅.

15. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se trata de :

- Trifluoroacetato de 4-{{[3-fenil]carbamoil}oxi)bencil] amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Hidrocloruro de 4-{{[3-{{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-{{[3-{{[2-fluorofenil) carbamoil]amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-{{[3-{{[2-metoxifenil) carbamoil]amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-{{[3-{{[2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-{{[3-{{[3-metoxifenil) carbamoil]amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-{{[3-{{[3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;

- Trifluoroacetato de 4-[[3-([4-(trifluorometoxi) fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 3-[[3-([3-(3-carbamoil-1H-pirazol-4-il)amino]metil)fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo ;
- 5 Trifluoroacetato de 4-[[3-([4-(trifluorometil) fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-([3-(trifluorometil) fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 10 Trifluoroacetato de 4-[[3-([2-(trifluorometil) fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-([3,5-dimetoxifenil] carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-([3-(3-metilfenil) carbamoil]amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 15 Trifluoroacetato de 4-[[3-([4-metoxifenil] carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-([4-fluorofenil] carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 20 Trifluoroacetato de 4-[[3-([4-cloro-3-(trifluorometil) fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-([4-(difluorometoxi) fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-([2-cloro-4-(trifluorometil) fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 25 Trifluoroacetato de 4-[[3-([4-metilfenil] carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-([2,5-dimetilfenil] carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-([3,4-dimetilfenil] carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 30

- Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-metilfenil) carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3-etilfenil) carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 5 Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3,5-bis(trifluorometil) fenil]carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3-fluorofenil) carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 10 Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil) carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3-cloro-4-(difluorometoxifenil)carbamoil]amino)bencil]amino)-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 15 Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2,5-difluorofenil) carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[(3-[(4-metil-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)bencil]amino)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.
- 20
16. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se trata de :
- Trifluoroacetato de 4-(1-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)ureido]-fenil-etilamino})-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 25 4-({3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-metil-amino)-1h-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-(Etilo-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-({3-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-metil-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 30 4-{3-[3-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{3-[3-(4-metoxi-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-[(3-[(3-cloro-4-fluoro-fenil]carbamoil]amino)bencil]amino)-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-[(3-[(3,4-dicloro-fenil]carbamoil]amino)bencil]amino)-1H-pirazol-3-carboxamida ;

- 4-{{3-({3-cloro-5-trifluorometil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({3-trimetilsilil-4-fluoro-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 5 4-{{3-({3-trifluorometoxi-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({3-trifluorometil-4-cloro-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({2-cloro-5-trifluorometil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 10 4-{{3-({3-trifluorometilsulfanil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({3-isopropil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({3-isopropil-4-fluoro-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 15 4-{{3-({3-pentafluorosulfanil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({2-metoxi-5-terbutil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({4-isopropil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({2-cloro-4-isopropil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 20 4-{{3-({2-fluoro-5-metil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({2-fluoro-4-trifluorometil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({2-fluoro-4-metil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 4-{{3-({2-cloro-4-metil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- 25 4-{{3-({2-cloro-5-metil-fenil]carbamoil}amino)bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida ;
- (RS)-4-(1-{3-[3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-etilamino)-1H-pirazol-3-carboxamida.

17. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque está en forma :

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

y porque está salificado opcionalmente.

- 35 18. Composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en combinación con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

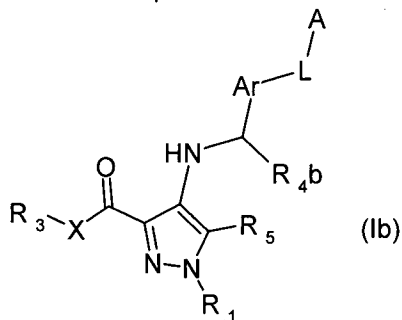
19. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, como agente inhibidor de una o varias reacciones catalizadas por una quinasa.

20. Utilización de un producto según la reivindicación 19, en la que la quinasa se elige entre KDR y Tie2.

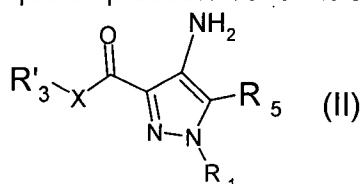
21. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

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

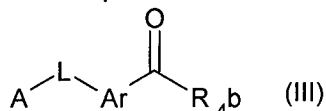
23. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula general (Ib) siguiente :



en la que R_1 , R_3 , R_{4b} , R_5 , X , Ar , L y A son tales como se han definido en la reivindicación 1, y R_{4a} es H, caracterizado porque un producto de fórmula general (II) siguiente :



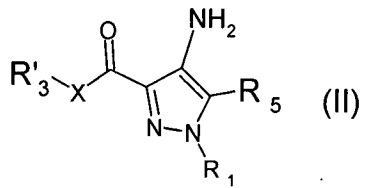
en la que R'_3 es R_3 o un precursor de R_3 , y X , R_1 , R_3 y R_5 son tales como se han definido en la reivindicación 1, reacciona con un producto de fórmula (III) siguiente :



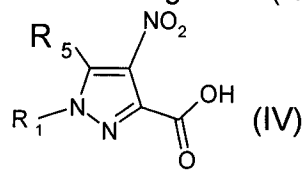
en la que R_{4b} , Ar , L y A son tales como se han definido en la reivindicación 1, para obtener el producto de fórmula general (Ib).

24. Como productos intermedios, los productos de fórmula general (II), para los que R'_3 , X , R_1 y R_5 son tales como se han definido en la reivindicación 23, y los productos de fórmula general (III), para los que R_{4b} , Ar , L y A son tales como se han definido en la reivindicación 23.

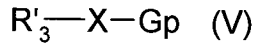
25. Procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (II) siguiente :



en la que R₃, X, R₁ y R₅ son tales como se han definido en la reivindicación 23, caracterizado porque un producto de fórmula general (IV) siguiente :

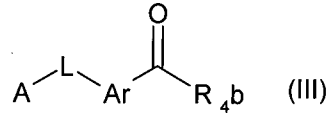


5 en la que R₁ y R₅ son tales como se han definido en la reivindicación 23, reacciona con un producto de fórmula general (V) siguiente :

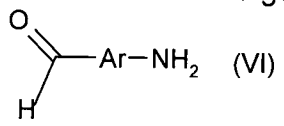


en la que Gp es un grupo protector, X y R₃ son tales como se han definido en la reivindicación 23, para obtener el producto de fórmula general (II).

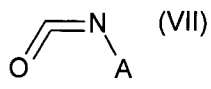
10 26. Procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (III) siguiente :



en la que R_{4b}, Ar y A son tales como se han definido en la reivindicación 23, y L es NH-CO-NH, caracterizado porque un producto de fórmula general (VI) siguiente :

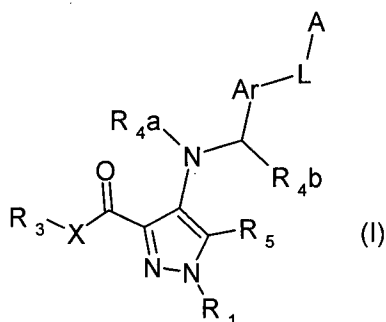


15 en la que Ar es tal como se ha definido en la reivindicación 23, reacciona con un producto de fórmula general (VII) siguiente :

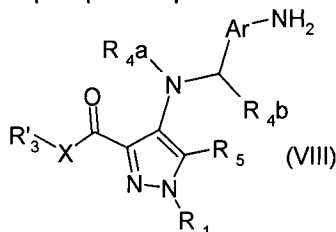


20 en la que A es tal como se ha definido en la reivindicación 23, para obtener el producto de fórmula general (III).

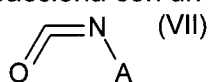
27. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula general (I) siguiente :



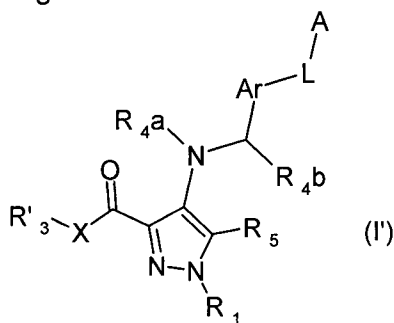
en la que R₁, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R₅, X, Ar y A son tales como se han definido en la reivindicación 1, y L es NHCONH, caracterizado porque un producto de fórmula general (VIII) siguiente :



- 5 en la que R'₃ es R₃ o un precursor de R₃, y X, Ar, R₁, R₃, R_{4a}, R_{4b} y R₅ son tales como se han definido en la reivindicación 1, reacciona con un producto de fórmula (VII) siguiente :



en la que A es tal como se ha definido en la reivindicación 1, para obtener el producto de fórmula general (I') de fórmula siguiente



10

en el que el precursor R'₃ se transforma en R₃ con el fin de obtener el producto de fórmula general (I).

28. Como productos intermedios, los productos de fórmula general (VIII), para los que Ar, R'₃, X, R₁, R_{4a}, R_{4b} y R₅ son tales como se han definido en la reivindicación

15

27.

144

Resumen

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

5

10

15

20

25

142

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/001851

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/38 A61K31/415 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/094410 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; HERON NICOLA MURDOCH [GB] 4 November 2004 (2004-11-04) claims 1,21	1-28
A	WO 2006/077414 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; WYATT PAUL GRAHAM [GB]; BERDINI VALERIO [] 27 July 2006 (2006-07-27) claims 1,47	1-28
A	WO 2006/003440 A (ASTEX TECHNOLOGY LTD [GB]; GILL ADRIAN LIAM [GB]; CARR MARIA GRAZIA [G] 12 January 2006 (2006-01-12) claims 1,118	1-28
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 mai 2008

Date of mailing of the international search report

09/06/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

143

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2007/001851

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/012256 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; O'BRIEN MICHAEL ALIST) 10 February 2005 (2005-02-10) claims 1,101	1-28
A	WO 02/088090 A (VERTEX PHARMA [US]; HALE MICHAEL ROBIN [US]) 7 November 2002 (2002-11-07) claims 1,20	1-28
X	EP 1 683 796 A (SCHERING AG [DE]) 26 July 2006 (2006-07-26) page 15, paragraph 71	24,26
X	WO 2006/018662 A (PROSIDION LTD [GB]; BLOXHAM JASON [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB];) 23 February 2006 (2006-02-23) page 36; example 32 page 37; examples 36-38 page 43; example 101 page 44; example 118	24,26
X	J.L LARS AND CO: "Studies on carbanilic acidesters of cyclic amino alcohols,4-esters of pyrrolidinols and piperidinols as local anesthetics" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 8, 1971, pages 710-714, XP002479633 page 711; compound 24	24,26
X	US 2004/220186 A1 (BELL ANDREW SIMON [GB] ET AL) 4 November 2004 (2004-11-04) page 9; compound III	24,25
X	WO 2006/077425 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; CURRY JAYNE ELIZABETH [GB]; LYONS JOHN FR) 27 July 2006 (2006-07-27) page 71; compound XII	24,25
X	WO 2006/070198 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; O'BRIEN MICHAEL ALI) 6 July 2006 (2006-07-06) page 76; compound XVI page 123, lines 1-7 page 141, lines 1-5	24,25

144

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/001851

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004094410 A	04-11-2004	AT 390422 T	15-04-2008
		AU 2004232527 A1	04-11-2004
		BR PI0409427 A	18-04-2006
		CA 2522079 A1	04-11-2004
		CN 1809557 A	26-07-2006
		IS 8125 A	11-11-2005
		JP 2006523660 T	19-10-2006
		KR 20060003351 A	10-01-2006
		MX PA05011076 A	24-01-2006
		US 2006270692 A1	30-11-2006
		UY 28271 A1	30-11-2004
WO 2006077414 A	27-07-2006	AR 053662 A1	16-05-2007
		AR 052559 A1	21-03-2007
		AR 052660 A1	28-03-2007
		AU 2006207311 A1	27-07-2006
		AU 2006207313 A1	27-07-2006
		AU 2006207316 A1	27-07-2006
		CA 2593465 A1	27-07-2006
		CA 2593468 A1	27-07-2006
		CA 2593656 A1	27-07-2006
		EP 1853600 A1	14-11-2007
		EP 1853584 A1	14-11-2007
		EP 1846395 A1	24-10-2007
		WO 2006077416 A1	27-07-2006
		WO 2006077419 A1	27-07-2006
		KR 20070107049 A	06-11-2007
		KR 20070098927 A	05-10-2007
		KR 20070098928 A	05-10-2007
WO 2006003440 A	12-01-2006	EP 1781653 A1	09-05-2007
		JP 2008505167 T	21-02-2008
		US 2008004270 A1	03-01-2008
WO 2005012256 A1	10-02-2005	AU 2004261459 A1	10-02-2005
		BR PI0412259 A	22-08-2006
		CA 2532965 A1	10-02-2005
		EP 1651612 A1	03-05-2006
		IS 8310 A	17-02-2006
		JP 2006528163 T	14-12-2006
		KR 20060113637 A	02-11-2006
		MX PA06000794 A	23-08-2006
WO 02088090 A	07-11-2002	CA 2445357 A1	07-11-2002
		EP 1461334 A2	29-09-2004
		JP 2004538266 T	24-12-2004
		MX PA03009847 A	12-02-2004
EP 1683796 A	26-07-2006	AR 054725 A1	11-07-2007
		WO 2006077168 A1	27-07-2006
		UY 29343 A1	31-08-2006
WO 2006018662 A	23-02-2006	EP 1786422 A2	23-05-2007
US 2004220186 A1	04-11-2004	WO 2004096811 A1	11-11-2004
WO 2006077425 A	27-07-2006	AU 2006207322 A1	27-07-2006
		CA 2593475 A1	27-07-2006

145

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/001851

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006077425 A		CN 101146533 A EP 1845975 A1 KR 20070107707 A	19-03-2008 24-10-2007 07-11-2007
WO 2006070198 A	06-07-2006	EP 1836188 A1	26-09-2007

2.6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/001851

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D231/38 A61K31/415 A61P35/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2004/094410 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; HERON NICOLA MURDOCH [GB] 4 novembre 2004 (2004-11-04) revendications 1,21	1-28
A	WO 2006/077414 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; WYATT PAUL GRAHAM [GB]; BERDINI VALERIO [] 27 juillet 2006 (2006-07-27) revendications 1,47	1-28
A	WO 2006/003440 A (ASTEX TECHNOLOGY LTD [GB]; GILL ADRIAN LIAM [GB]; CARR MARIA GRAZIA [G] 12 janvier 2006 (2006-01-12) revendications 1,118	1-28
-/-		
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *& document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 8 mai 2008		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 09/06/2008
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Samsam Bakhtiary, M

147

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/001851

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2005/012256 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; O'BRIEN MICHAEL ALIST) 10 février 2005 (2005-02-10) revendications 1,101 -----	1-28
A	WO 02/088090 A (VERTEX PHARMA [US]; HALE MICHAEL ROBIN [US]) 7 novembre 2002 (2002-11-07) revendications 1,20 -----	1-28
X	EP 1 683 796 A (SCHERING AG [DE]) 26 juillet 2006 (2006-07-26) page 15, alinéa 71 -----	24,26
X	WO 2006/018662 A (PROSIDION LTD [GB]; BLOXHAM JASON [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB];) 23 février 2006 (2006-02-23) page 36; exemple 32 page 37; exemples 36-38 page 43; exemple 101 page 44; exemple 118 -----	24,26
X	J.L LARS AND CO: "Studies on carbanilic acidesters of cyclic amino alcohols.4-esters of pyrrolidinols and piperidinols as local anesthetics" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 8, 1971, pages 710-714, XP002479633 page 711; composé 24 -----	24,26
X	US 2004/220186 A1 (BELL ANDREW SIMON [GB] ET AL) 4 novembre 2004 (2004-11-04) page 9; composé III -----	24,25
X	WO 2006/077425 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; CURRY JAYNE ELIZABETH [GB]; LYONS JOHN FR) 27 juillet 2006 (2006-07-27) page 71; composé XII -----	24,25
X	WO 2006/070198 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; O'BRIEN MICHAEL ALI) 6 juillet 2006 (2006-07-06) page 76; composé XVI page 123, ligne 1-7 page 141, ligne 1-5 -----	24,25

1148

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/001851

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004094410 A	04-11-2004	AT 390422 T	15-04-2008
		AU 2004232527 A1	04-11-2004
		BR PI0409427 A	18-04-2006
		CA 2522079 A1	04-11-2004
		CN 1809557 A	26-07-2006
		IS 8125 A	11-11-2005
		JP 2006523660 T	19-10-2006
		KR 20060003351 A	10-01-2006
		MX PA05011076 A	24-01-2006
		US 2006270692 A1	30-11-2006
		UY 28271 A1	30-11-2004
WO 2006077414 A	27-07-2006	AR 053662 A1	16-05-2007
		AR 052559 A1	21-03-2007
		AR 052660 A1	28-03-2007
		AU 2006207311 A1	27-07-2006
		AU 2006207313 A1	27-07-2006
		AU 2006207316 A1	27-07-2006
		CA 2593465 A1	27-07-2006
		CA 2593468 A1	27-07-2006
		CA 2593656 A1	27-07-2006
		EP 1853600 A1	14-11-2007
		EP 1853584 A1	14-11-2007
		EP 1846395 A1	24-10-2007
		WO 2006077416 A1	27-07-2006
		WO 2006077419 A1	27-07-2006
		KR 20070107049 A	06-11-2007
		KR 20070098927 A	05-10-2007
		KR 20070098928 A	05-10-2007
WO 2006003440 A	12-01-2006	EP 1781653 A1	09-05-2007
		JP 2008505167 T	21-02-2008
		US 2008004270 A1	03-01-2008
WO 2005012256 A1	10-02-2005	AU 2004261459 A1	10-02-2005
		BR PI0412259 A	22-08-2006
		CA 2532965 A1	10-02-2005
		EP 1651612 A1	03-05-2006
		IS 8310 A	17-02-2006
		JP 2006528163 T	14-12-2006
		KR 20060113637 A	02-11-2006
		MX PA06000794 A	23-08-2006
WO 02088090 A	07-11-2002	CA 2445357 A1	07-11-2002
		EP 1461334 A2	29-09-2004
		JP 2004538266 T	24-12-2004
		MX PA03009847 A	12-02-2004
EP 1683796 A	26-07-2006	AR 054725 A1	11-07-2007
		WO 2006077168 A1	27-07-2006
		UY 29343 A1	31-08-2006
WO 2006018662 A	23-02-2006	EP 1786422 A2	23-05-2007
US 2004220186 A1	04-11-2004	WO 2004096811 A1	11-11-2004
WO 2006077425 A	27-07-2006	AU 2006207322 A1	27-07-2006
		CA 2593475 A1	27-07-2006

149

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

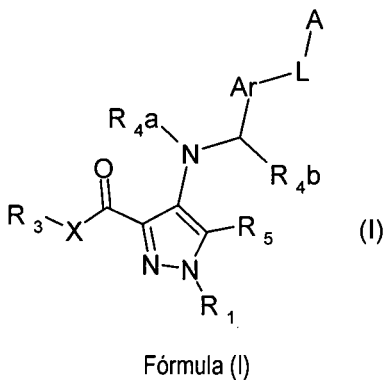
PCT/FR2007/001851

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006077425 A		CN 101146533 A	19-03-2008
		EP 1845975 A1	24-10-2007
		KR 20070107707 A	07-11-2007
WO 2006070198 A	06-07-2006	EP 1836188 A1	26-09-2007

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 231/038	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0609812	(32) Fecha 10/11/2006	(33) País FR	(72) Inventor(es) KIRSTEN BJERGARDE Y OTROS	
				(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 10/06/2009			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 05/06/2008	
	Fecha de presentación de la solicitud: 09/11/2007			N° publicación: WO 2008/065282 A3	
No. de solicitud PCT/FR2007/001851					
(54) Titulo: PIRAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN					

Reivindicación(es):

1. Producto de fórmula general (I) siguiente :



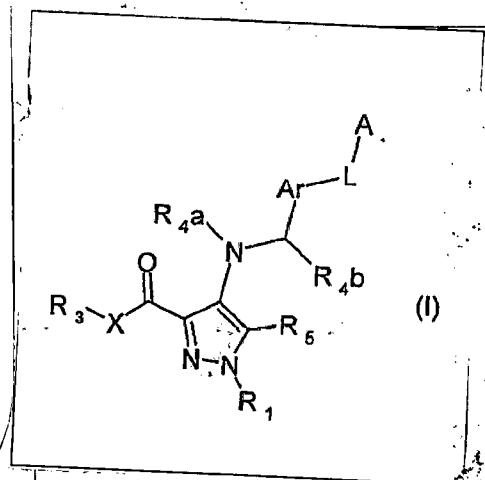
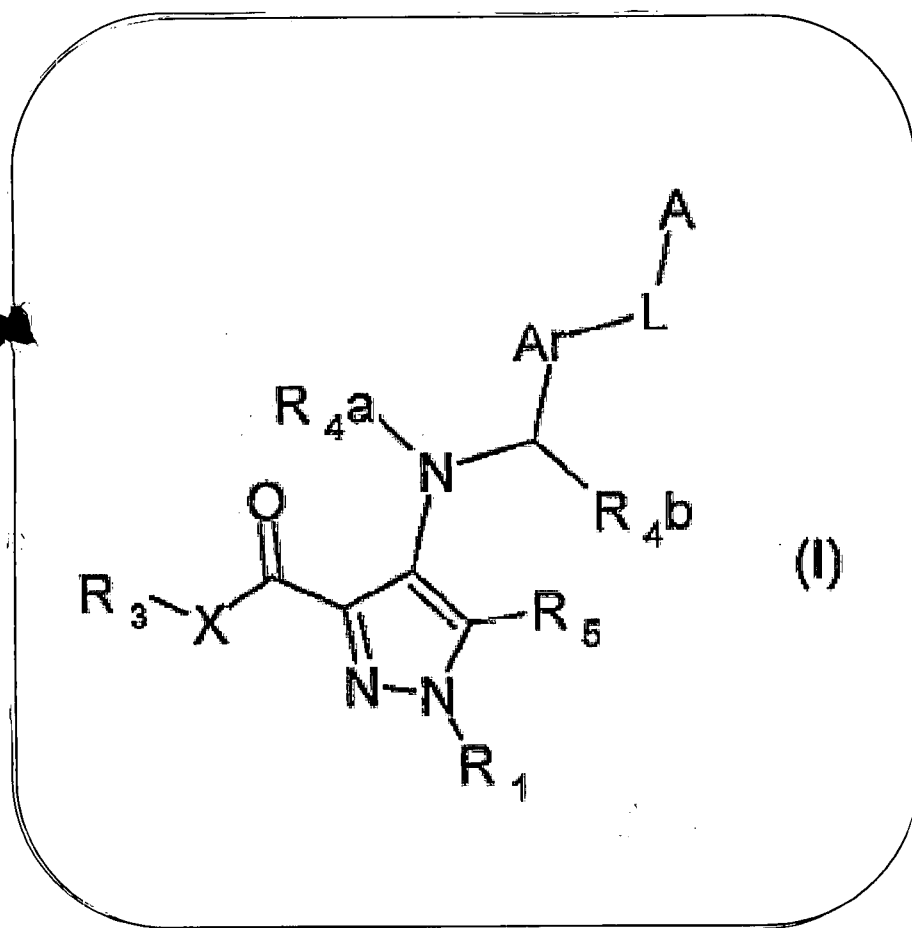
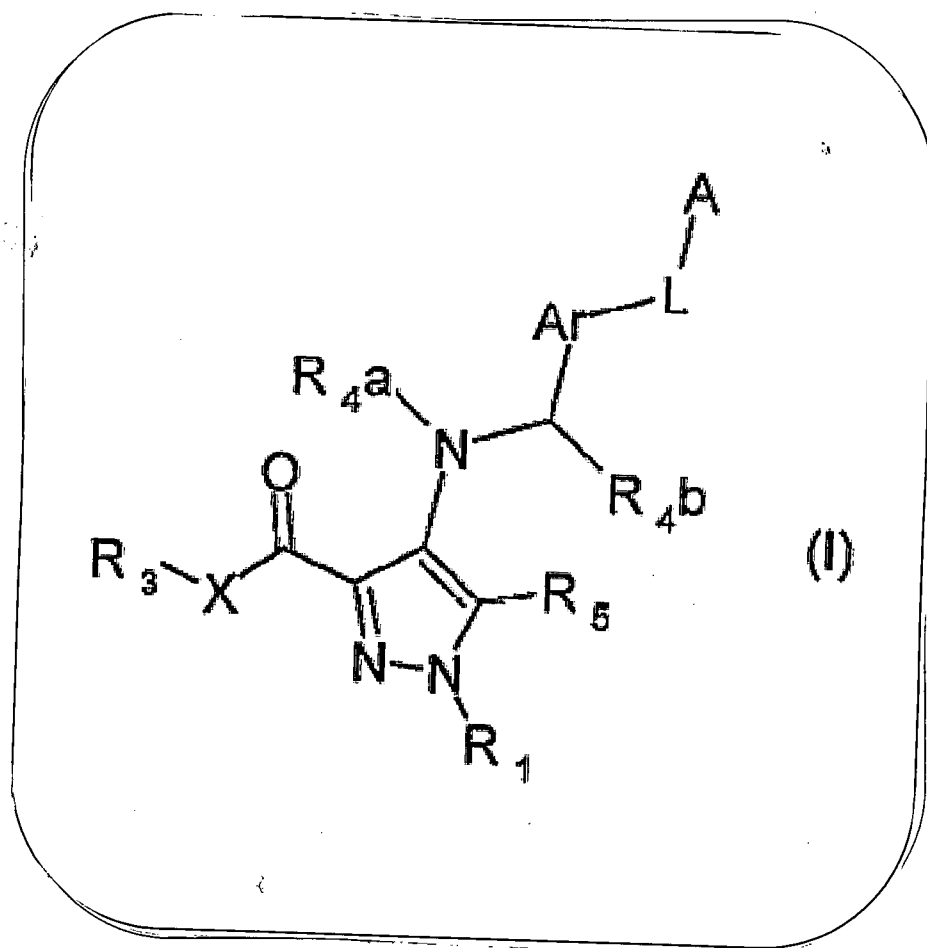
en la que :

- 1) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por : arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido ;
- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH-CO-NH y O-CO-NH ;
- 3) R₁ se selecciona del grupo constituido por : H, R₆, COR₆, SO₂R₆, en el que R₆ se elige entre H, OR₇, NR₈R₉, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que R₇ se elige entre H, fenilo, alquilo, y en el que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R₈ y R₉ están unidos entre sí para formar un ciclo saturado de 5 a 8 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N;
- 4) X se selecciona del grupo constituido por : O y NH;
- 5) R₃ se selecciona del grupo constituido por : H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido;
- 6) R_{4a} se selecciona del grupo constituido por : H o alquilo(C1-C4);

7) R_{4b} se selecciona del grupo constituido por : H o alquilo(C1-C4);

8) R₅ se selecciona del grupo constituido por : H, halógeno, R₁₀, CN, O(R₁₀), OC(O)(R₁₀), OC(O)N(R₁₀)(R₁₁), OS(O₂)(R₁₀), N(R₁₀)(R₁₁), N=C(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)O(R₁₁), N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₂)C(S)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)S(O₂)(R₁₁), C(O)(R₁₀), C(O)O(R₁₀), C(O)N(R₁₀)(R₁₁), C(=N(R₁₁))(R₁₀), C(=N(OR₁₁))(R₁₀), S(R₁₀), S(O)(R₁₀), S(O₂)(R₁₀), S(O₂)O(R₁₀), S(O₂)N(R₁₀)(R₁₁) ; en el que cada R₁₀, R₁₁, R₁₂ se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquilenilo, alquilenilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquilenilo sustituido, alquilenilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido.

2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R_{4a} y R_{4b} son H.
3. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R_{4a} es H y R_{4b} es alquilo(C1-C4).
4. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R_{4a} es alquilo(C1-C4) y R_{4b} es H.
5. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R₁ es H
6. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R₃ es H y X es NH.
7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R₃ es metilo y X es O.



152

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046036- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:25:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 154

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 31,665
FECHA : ABRIL 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105575422	27/04/2009	55,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO A775-841-09A-7

153

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046036- -00000-0000

NIT : 80017

Fecha: 2009-05-07 11:25:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Ira 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 154

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 31,598
FECHA : ABRIL 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105575422	27/04/2009	55,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			12,000.00
		TOTAL :	\$ 12,000.00

SDH: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO. 14775-841-094-7.

1534

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046036-00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:25:30
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 154

NIT : 800176089

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 16,774
FECHA : MARZO 2 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19779045	02/03/2009	49,796,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTI	317,000.00
		TOTAL :	\$ 317,000.00

SON: TRESCIENTOS DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

020:14725-841-094-7.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

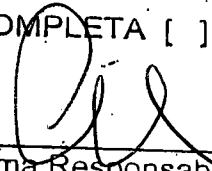
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fech



No. 09-046036- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:25:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 154

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

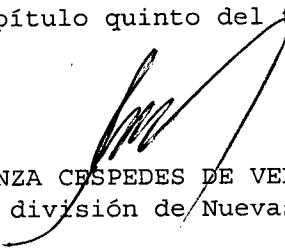
REFERENCIA	Radicación No.	9 46036
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/0015851
	Fecha inicio fase nacional	10/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7202

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11 **03 JUL. 2009**