



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-3379

54. TÍTULO

DERIVADOS DE PIRIDO-PIRIDO PIRIMIDINA, PREPARACION DE LOS MISMOS

PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 31/519

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

75013, PARIS FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

S.S.


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-003379- -00000-0000
 Fee: 2007-01-15 18:53:38 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTEYII
 Evt: 378 FASENACIONALI

**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

**S LICITANTE
(71)**

 Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Francia.

 Dirección: 174, avenue de France,
 75013 Paris
 Francia

 Domicilio: 75013 Paris
 Francia

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐

 NIT ☐

 C.E. ☐

 Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: **Camara 4ª. No. 72-35**
 Teléfono: **347 38 11**
 Fax: **211 86 50**
 E-mail: **clientes@camyp.com.**
 Domicilio: **Bogotá, Colombia.**
IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒

 NIT ☐

 C.E. ☐

 Otro ☐

Cual

 Número **438.019** T.P **31.929**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Bernard BOURRIE**
 678, rue de la Colline,
 34980 Saint-Gély-du-Fesc,
 Francia

 3. **Samir JEGHAM**
 206, rue des Asphodèles,
 34980 Montferrier-sur-Lez,
 Francia

 2. **Pierre CASELLAS**
 719 rue de las Sorbes,
 34070 Montpellier,
 Francia

 4. **Pierre PERREAUT**
 110, allée des Peupliers,
 34980 Saint-Clément-de-Rivière,
 Francia

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. **PCT/FR2005/001809**

 Fecha: **13 de julio de 2005**

 Publicación Internacional No. **WO 2006/016067/A3**

 Fecha: **16 de febrero de 2006**

6

Título (54)
**DERIVADOS DE PIRIDO-PIRIDO PIRIMIDINA, PREPARACION DE LOS
MISMOS, USO TERAPEUTICO DE LOS MISMOS
PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/004
A61K 31/79

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐
(33) País de Origen
FR
(32) Fecha
15 de julio de 2004
(31) Número de Solicitud
0407898

9

Comprobante de pago No.: 07-1.772
Fecha: 10 de enero de 2007

2

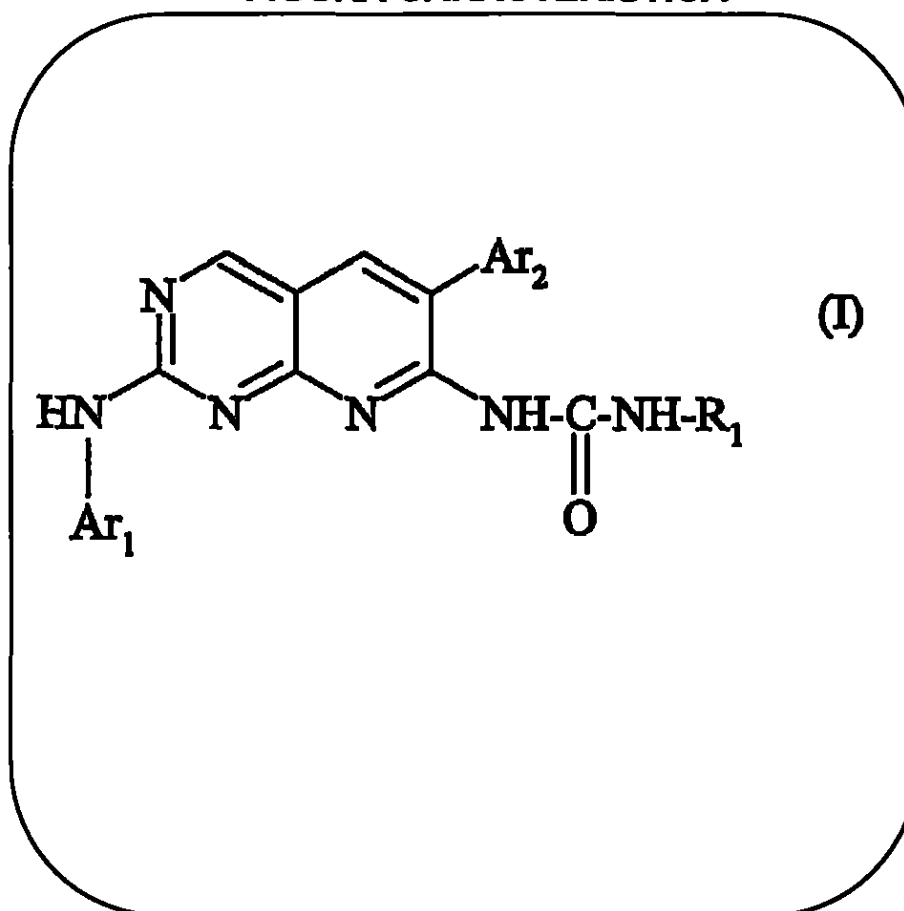
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/016067 A3
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

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

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

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseño industrial, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, temas 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
SANOPI-AVENTIS

14775
7804

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**
F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

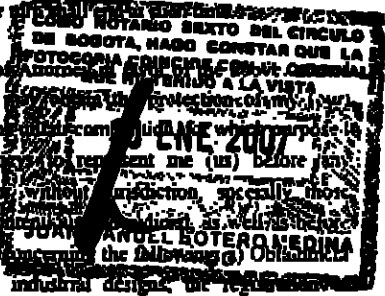
application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a SMILIO 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 párrafo 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 al 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 (confirmitos) 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, temas 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 be sufficient.

In addition, we grant a Power of Attorney to the above named attorneys-at-law so that they may represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contencioso, judicial, as well as the Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining 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 against me (us). And that in all the above manners they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, advise



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/Oiven and signed this
en/ta
por/ty
Firma
Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

AROSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. - République Française
Le présent acte public
- 2. - a été signé par *Dr. Markus Jacobi*
- 3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*
- 4. - est revêtu du sceau de *la F. J. D. F.*

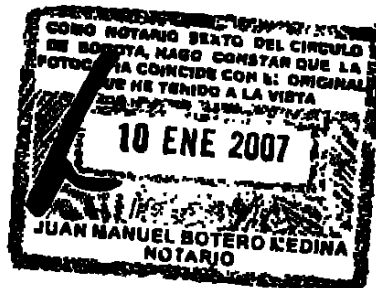
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUN 2005

6. - par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - *81902/2005*

9. - Sceau Le. *signature*



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

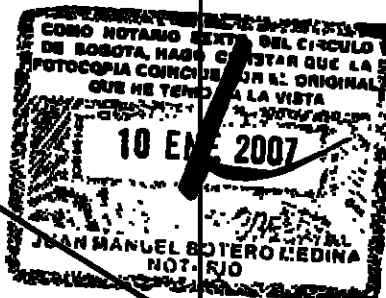
Le Notaire
(signature – cachet)

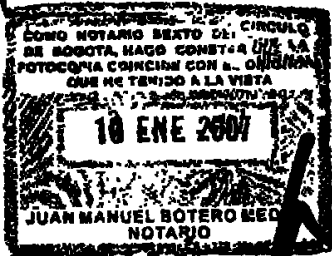


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :



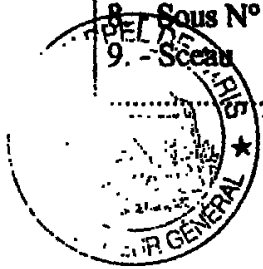


APONTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. - République Française
Le présent acte public
- 2. - a été signé par *M^e KORNIG*
- 3. - agissant en qualité de *Notaire*
- 4. - est revêtu du sceau de *Ac. ET. UDE*

ATTESTE **21 JUIN 2005**

- 5. - à Paris le
- 7. - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel
- 8. - Sous N° *91903*
- 9. - Sceau Le *[Signature]* signature



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

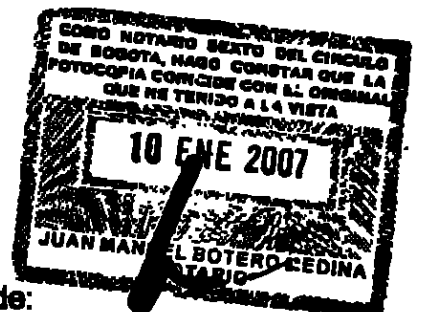
Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(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 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

4

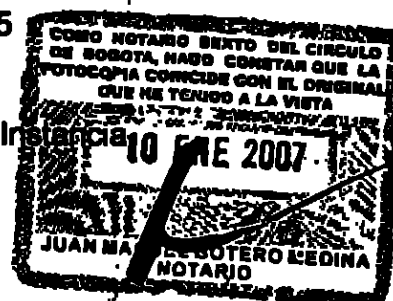
(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

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 DE
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 DEL
DECEMBER 1990
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

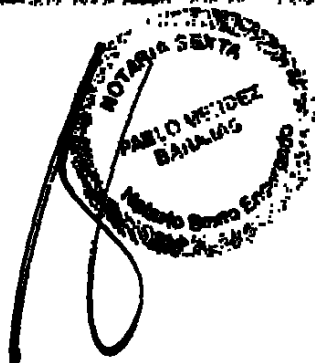
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES/SON AUTENTICAS(S)

12 JUL 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

UCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243
Juan Manuel
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



CAVELIER

370

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-38
BOGOTA, 8 - Colombia

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s)

en

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

Derivados de pi-
rido, pirido pirimidina, prepa-
raciones de los mismos, uso tera-
peutico de los mismos para el trata-
miento del cáncer.

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

constituida y existente de conformidad con las leyes de
domiciliada en

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

CESSION

Je (nous), soussigné(s)

BOURRIE Bernard domicilié(s) à 678 rue de la Colline
34980 SAINT-GELY-DU-FESC, France

CASELLAS Pierre domicilié(s) à 719 rue de las Sorbes
34070 MONTPELLIER, France

JEGHAM Samir domicilié(s) à 206 rue des Asphodèles
34980 MONTFERRIER-SUR-LEZ, France

PERREAUT Pierre domicilié(s) à 110 allée des Peupliers
34980 SAINT-CLEMENT-DE-RIVIERE, France

déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s)
inventeur(s) de l'invention:

PYRIDO-PYRIDO PYRIMIDINE DERIVATIVES,
PREPARATION THEREOF, THERAPEUTIC USE
THEREOF FOR TREATING CANCER

déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation au
profit de la société
sanofi-aventis

une société constituée et existant selon les lois de France
domiciliée à 174 avenue de France, 75013 PARIS, France

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

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le 11 DECEMBRE 2006

en/à

Firma

Signature

BOURRIE Bernard

CASELLAS Pierre

JEGHAM Samir

PERREAUT Pierre

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-370

WPPODE01-370

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Messieurs Bernard BOURRIE;
Pierre CASELLAS; Samir JEGHAM et
Pierre PERREAUT
apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
des mentions dans le présent docu-



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. POMHÉRY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

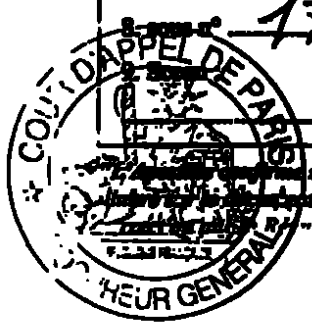
5. à Paris

6. le 18/12/2006

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

8. sous le n° 173586

10. Signature : M. TEPLIER



La présente apostille certifie seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact.

TRADUCCION OFICIAL NO. 009/2007-.

-EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3318 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESSION

NOSOTROS, ABAJO FIRMANTES:

BOURRIE BERNARD, domiciliado en 678 rue de la Colline, 34980 SAINT GELY DU FRES (FRANCIA)

CASELLAS PIERRE, domiciliado en 719 rue de las Sorbes, 34070 MONTPELLIER (FRANCIA)

JEGHAM SAMIR, domiciliado en 206 rue des Asphodèles, 34980 MONTFERRIER SUR LEZ (FRANCIA)

PERREAUT PIERRE, domiciliado en 110 Allée des Peupliers, 34980 SAINT CLEMENT DE RIVIERE (FRANCIA)

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

**DERIVADOS DE PIRIDO-PIRIDO PIRIMIDINA, PREPARACION DE LOS
MISMOS, USO TERAPEUTICO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO
DEL CANCER**

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

SANOFI AVENTIS, -

una Sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013, París, Francia,

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

DADO Y FIRMADO EL 11 DE DICIEMBRE DE 2006 EN —

FIRMADO : BOURRIE BERNARD

FIRMADO : CASELLAS PIERRE

FIRMADO: JEGHAM SAMIR

FIRMADO: PERREAUT PIERRE

Handwritten signature



TRADUCCION OFICIAL NO. 009/2007-

EL SUSCRITO ABOGADO Hervé POMMERY, Notario de París, certifica materialmente las firmas de los señores BOURRIE BERNARD, CASELLAS PIERRE, JEGHAM SAMIR Y PERREAUT PIERRE

puestas en este documento. Esta certificación no conlleva ninguna verificación de la exactitud de los hechos y actos mencionados en el presente documento.

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: ABOGADO POMMERY

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS

6. EL: 18 DE DICIEMBRE DE 2006

7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS

8. BAJO EL NO.: 173586

9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS - PROCURADOR GENERAL

10. FIRMADO: SEÑORA TEPLIER

La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello y de la estampilla en el documento. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la República Francesa avale su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JAN -5 A 9:21

LOS
FE DE LEGALIZACIONES
NOTAF CERTIFICADO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

hacemos
507122

de cronometraje
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE LEGALIZACIONES

COMO NOTARIO SEGO DEL CIRCULO DE SANTO DE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
de Pablo Mendez Barajas
CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTO DE NOTARIA 05 ENE 2007



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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación
internacional

WO 2006/016067 A3

(43) Fecha de publicación internacional
16 Febrero 2006 (16.02.2006)

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 417/04 (2006.01) A81P 35/00 (2006.01)
A81K 31/519 (2006.01) A81P 35/02 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2005/001809

(22) Fecha de presentación internacional:
13 Julio 2005 (13.07.2005)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0407898 15 Julio 2004 (15.07.2004) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 París (FR).

(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
BOURRIE, Bernard [FR/FR]; 676, rue de la Colline, F-
34980 Saint-Gély-du-Fesc (FR). CASELLAS, Pierre
[FR/FR]; 10, rue Carl von Linné, F-34090 Montpellier
(FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 208, rue des
Asphodèles, F-34980 Montpellier-sur-Laz (FR).
PERREAUT, Pierre [FR/FR]; 110, allée des Peupliers, F-
34980 Saint-Clément-de-Rivière (FR).

(74) Agentes: RABOIN, Jean-Christophe; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 París (FR).

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

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

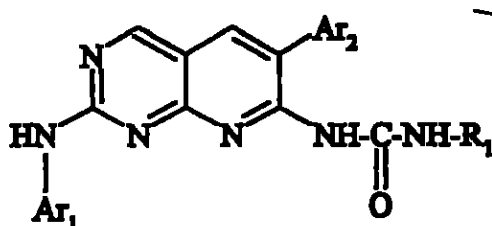
— Con Informe de búsqueda internacional.
— Antes de expirar el plazo previsto para la modificación
de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se
reciben las modificaciones.

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

1 de Junio de 2006

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

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDO-PIRIDO PIRIMIDINA, PREPARACION DE LOS MISMOS, USO
TERAPEUTICO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER.



(I)

(57) Resumen: La invención tiene por objeto derivados
de pirido[2,3-d]pirimidina, su preparación y su aplicación
en terapéutica, de fórmula general (I) que sigue: Fórmula
(I) en estado de base o de sal de adición a un ácido
farmacéuticamente aceptable, en estado de hidratos o
de solvatos, así como en forma de enantiómeros, de
diastereoisómeros y su mezcla. La invención tiene
igualmente por objeto su procedimiento de preparación,
las composiciones farmacéuticas que contienen un
compuesto de fórmula general (I), y su utilización en el
tratamiento del cáncer

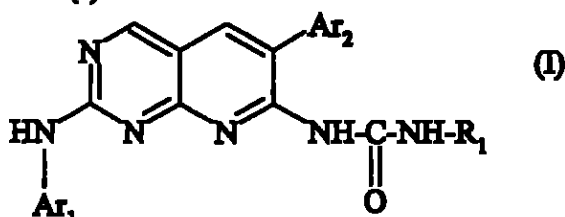
WO 2006/016067 A3

DERIVES DE PYRIDO-PYRIMIDINE, LEUR PREPARATION, LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention a pour objet des dérivés de pyrido[2,3-d]pyrimidine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

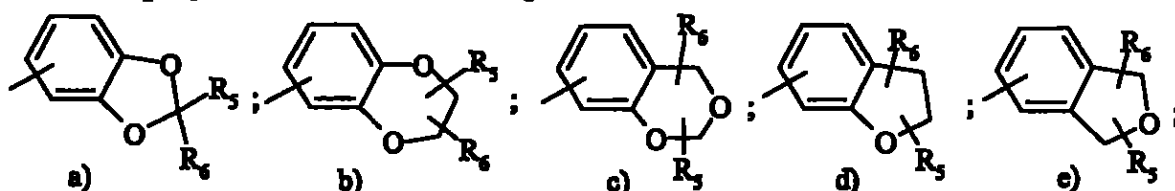
Des composés dérivés de pyrido[2,3-d]pyrimidine sont décrits dans les demandes de brevets WO 01/55 147 et WO 03/000 011 et dans les brevets EP-B-790 997 et US 5 733 913. Ces composés sont potentiellement utiles pour traiter les troubles de la prolifération cellulaire.

Selon un premier aspect, la présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- R₁ est sélectionné dans un groupe constitué par (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, CH₂COR₄, phényle, ou phényle substitué par hydroxy et/ou halogène et/ou (C₁-C₆)alkyle.
- R₄ représente un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino ;
- Ar₁ représente un radical choisi parmi :



- R₅ représente un groupe cyano, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle ou un groupement (CH₂)_nNR₇R₈, CO₂R₇, CONHNR₇R₈, CONR₇R₈, CONR₈OR₉, (CH₂)_nNR₇COR₈, (CH₂)_nNR₇COOR₈ ;
- R₆ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou l'une des valeurs de R₅ ;
- Ou bien R₅ et R₆, tels que définis précédemment, sont liés ensemble pour former un cycle de 4 à 7 chaînons comportant de 0 à 2 hétéroatomes choisis parmi N et O, ledit cycle de 4 à 7 chaînons étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi halogène, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-

C₄)alkyle halogéné, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyle, (CH₂)_mNR₇R₈, ou un groupement *tert*-butoxycarbonyl,

- R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un substituant choisi parmi H, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkyl-OH, (C₃-C₇)cycloalkyle, -(C₃-C₇)cycloalkyl-NH₂, -(C₁-C₄)alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyle, C(=NH)NH₂, SO₂(C₁-C₆)alkyle, SO₂-phényle, R₈ peut également représenter un groupe *tert*-butoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl;
- ou R₇ et R₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical azétidinyne, pyrrolidinyne, pipéridinyne, pipérazinyne ou morpholinyle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₄)alkyl-OH, COO(C₁-C₆)alkyle, F;
- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- Ar₂ représente un groupe phényle non substitué ou substitué de 1 à 5 fois par des substituants semblables ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alkoxy ;
- n représente 1, 2 ou 3 ;
- m représente 0, 1, 2 ou 3.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétrique. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Lorsque des composés de formule (I) comportent des fonctions acides libres, par exemple carboxylique, sulfonique, phosphonique, ces fonctions acides peuvent être salifiées à l'aide de bases pour former des sels d'addition. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Les sels d'addition à des acides ou à des bases sont avantageusement préparés avec, respectivement, des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides ou de bases utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvates, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvates font également partie de l'invention.

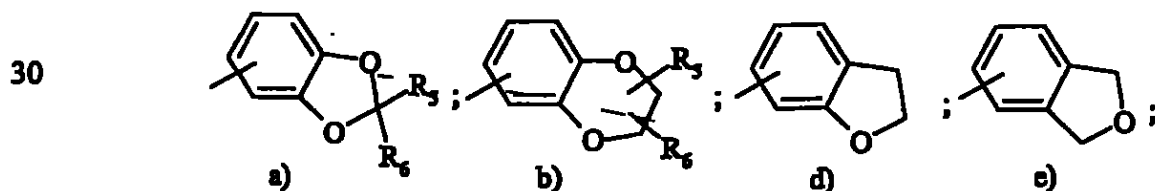
Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;

- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié. A titre d'exemple on peut citer les groupes méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, *n*-pentyle, *n*-hexyle, *n*-heptyle, 1-méthyléthyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle, 3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle, 2,2-diméthylpropyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 4-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,2-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2,2-diméthylbutyle, 2,3-diméthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, 1,1,2-triméthylpropyle, 1,2,2-triméthylpropyle, 1-éthyl,1-méthylpropyle, 1-éthyl,2-méthylpropyle, 1-éthylbutyle, 2-éthylbutyle, 1-méthylhexyle, 2-méthylhexyle, 3-méthylhexyle, 4-méthylhexyle, 5-méthylhexyle, 1,1-diméthylpentyle, 1,2-diméthylpentyle, 1,3-diméthylpentyle, 1,4-diméthylpentyle, 2,2-diméthylpentyle, 2,3-diméthylpentyle, 2,4-diméthylpentyle, 3,3-diméthylpentyle, 3,4-diméthylpentyle, 4,4-diméthylpentyle, 1,1,2-triméthylbutyle, 1,1,3-triméthylbutyle, 1,2,2-triméthylbutyle, 1,2,3-triméthylbutyle, 1,3,3-triméthylbutyle, 2,2,3-triméthylbutyle, 2,3,3-triméthylbutyle, 1,1,2,2-tétraméthylpropyle, 1-éthylpentyle, 2-éthylpentyle, 3-éthylpentyle, 1-éthyl,1-méthylbutyle, 1-éthyl,2-méthylbutyle, 1-éthyl,3-méthylbutyle, 2-éthyl,1-méthylbutyle, 2-éthyl,2-méthylbutyle, 2-éthyl,3-méthylbutyle, 1-propylbutyle, 1-(1-méthyléthyl)butyle, 1-(1-méthyléthyl),2-méthylpropyle.
- un groupe cycloalkyle : cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, bicyclo[2.2.1]heptyle, cyclooctyle, bicyclo[2.2.2]octyle, bicyclo[3.2.1]octyle, adamantyle.

Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent comme suit :

- R_1 représente un groupe *tert*-butyle, éthyle ou phényle ;
- et/ou Ar_1 représente un radical choisi parmi :



- et/ou R_5 représente un groupement $(CH_2)_nNR_7R_8$, $CONHNR_7R_8$, $CONR_7R_8$, hydroxy(C_1 - C_4)alkyle, ou $(CH_2)_nNR_7COR_8$;
 - et/ou R_6 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupement $(CH_2)_nNR_7R_8$ ou hydroxyméthyle ;
- 35

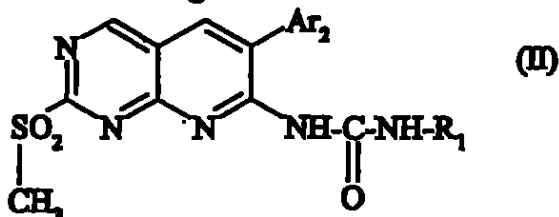
- et/ou Ar_2 représente un groupe aryle substitué par 1 à 2 substituants indépendamment choisis parmi halogène, (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alcoxy ;
- n, m, R_7 et R_8 étant tels que définis précédemment pour un composé de formule (I);

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

Des produits selon l'invention auront avantageusement un substituant R_5 choisi parmi $(CH_2)_nNR_7R_8$, $CONR_7R_8$, et $(CH_2)_nNR_7COR_8$.

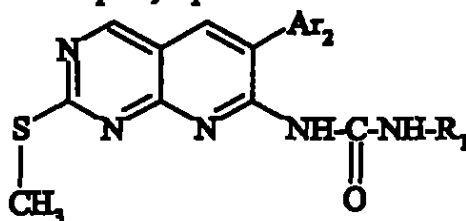
Un produit selon l'invention peut être présent sous forme non chirale, ou racémique, ou enrichie en un stéréo-isomère, ou enrichie en un énantiomère ; être éventuellement sous forme solvatée ou hydratée, et être éventuellement salifié.

Selon un second aspect, l'invention concerne la préparation d'intermédiaires de synthèse utiles pour la préparation de produits selon son premier aspect, lesdits intermédiaires répondant à la formule générale suivante



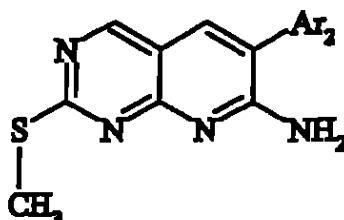
dans laquelle R_1 et Ar_2 sont tels que définis précédemment.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne la préparation d'intermédiaires selon son premier et son second aspect, répondant à la formule générale suivante



dans laquelle R_1 et Ar_2 sont tels que définis précédemment.

Selon un quatrième aspect, l'invention concerne la préparation d'intermédiaires selon son premier, son second, et son troisième aspect, répondant à la formule générale suivante



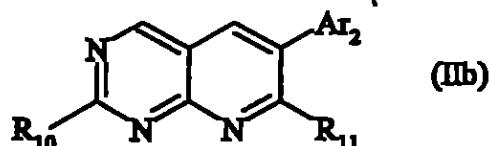
dans laquelle Ar₂ est tel que défini précédemment.

Des intermédiaires de synthèse conformes aux second à quatrième aspects de l'invention comprennent un substituant Ar₂ choisi parmi phényle, 2-méthoxyphényle, 2,6-dichlorophényle, 3,5-diméthoxyphényle, 3,4-diméthoxyphényle, 2,6-dibromophényle, 2-bromo-6-chlorophényle, 2,4-dichlorophényle, et 3,5-dichlorophényle.

Des intermédiaires de synthèse conformes aux second et troisième aspects de l'invention comprennent un substituant R₁ est choisi parmi éthyle, tertibutyle et phényle.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir :

(i) un composé de formule :



dans laquelle R₁₀ est un groupe partant tel que : (a) halogène, en particulier Cl ou Br, ou (b) alkyl-S(O)_m- avec m = 0, 1, ou 2 ; R₁₁ est NHC(=R₁₂)-NH-R₁, avec R₁₂ = O ou S ; et

(ii) une amine de formule Ar'₁NH₂ (III) dans laquelle Ar'₁ représente Ar₁ tel que défini pour (I) ou un précurseur de Ar₁ ; le cas échéant on transforme le groupe Ar'₁ du composé ainsi obtenu en un groupe Ar₁.

Lorsque R₁₀ est halogène ou alkyl-S(O)_m- avec m = 2, La réaction est effectuée dans un solvant, de préférence polaire :

(i) par exemple le tétrahydrofurane, le diméthylsulfoxyde ou l'éthanol, éventuellement en présence d'une trace d'acide tel que l'acide chlorhydrique ; ou

(ii) dans le diméthylsulfoxyde en présence d'une base forte telle que tBuOK ;

à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

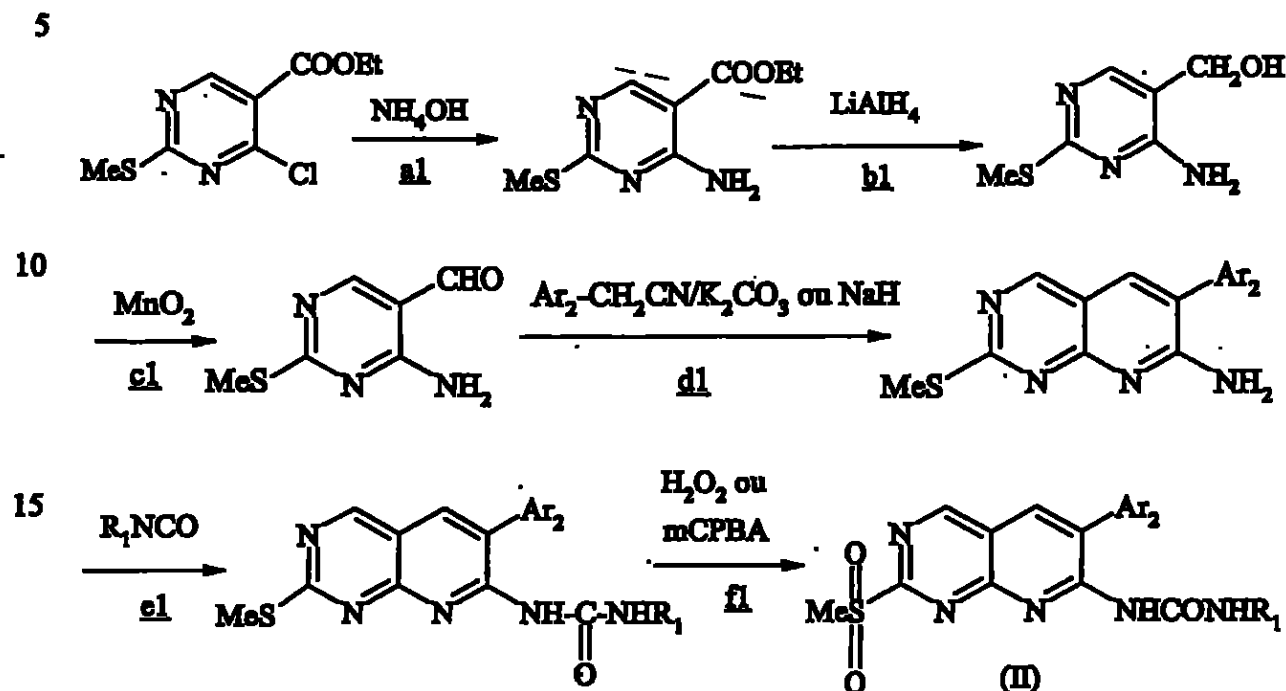
Lorsque R₁₀ est alkyl-S(O)_m- avec m = 0 ou 1, on peut effectuer la réaction avec Ar'₁NH₂ (III) à l'état fondu, de préférence à une température voisine de 200° C, sans catalyseur.

Le cas échéant, les fonctions amines présentes dans le groupe Ar'₁ du composé (III) sont préalablement salifiées ou protégées.

Par précurseur de Ar₁, on entend un groupement a), b), c), d) ou e) tel que défini ci-dessus pour (I) dans lequel les substituants R₅ et/ou R₆ sont tels que définis ci-dessus pour (I) ou sont des précurseurs de R₅ et/ou R₆.

Les composés de formule (II) sont préparés en suivant le mode opératoire décrit dans le brevet européen 790 997 et le brevet US 5 733 913, comme décrit dans le Schéma 1 ci-après :

SCHEMA 1



mCPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque.

Les amines de formule (III) sont connues ou préparées par des méthodes connues à partir des dérivés nitrés $\text{Ar}'_1\text{NO}_2$ (IV) correspondants, par réduction soit (i) en milieu acide en présence d'un métal tel que le fer ou le zinc en poudre, soit (ii) par l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que Pd/C.

Les composés de formule (IV) sont connus ou préparés par des méthodes connues.

Ainsi, les 5-nitro-1,3-benzodioxoles monosubstitués en 2 par un groupe R_5 = méthoxycarbonyle, peuvent être préparés par action du dichloroacétate de méthyle sur le 4-nitro-catéchol (4-nitrobenzène-1,2-diol).

Les 5-nitro-1,3-benzodioxoles, gem-disubstitués en 2 peuvent être préparés selon Pharmazie, 2003, 58 (1), 13-17 par action du dibromomalonate d'éthyle sur le 4-nitrocatéchol (4-nitrobenzène-1,2-diol).

Les 7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxines substitués en 2 ou 3 par R_5 et R_6 peuvent être préparés selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 01/021 577 à partir du 4-nitrocatéchol ou par des transformations chimiques connues.

La 1,3-dihydro-2-benzofuran-5-amine est décrite dans J. Med. Chem., 1978, 21, 965-978 ; la 4*H*-1,3-benzodioxin-6-amine est décrite dans J. Org. Chem., 1994, 59 (4), 754-757 ; la 4*H*-1,3-benzodioxin-7-amine est décrite dans Chimie Thérapeutique, 1972, 7, 443-449.

5 On opère par des méthodes connues telles que décrites dans March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, 2005, ISBN 0471585890, pour transformer le groupement R₅ et/ou R₆ des composés de formule (IV), selon les substituants R₅ et/ou R₆ désirés pour les composés de formule (I). On peut également transformer le groupement R₅ et/ou R₆ des composés de formule (I) pour obtenir de nouveaux
10 composés de formule (I) portant les substituants R₅ et/ou R₆ désirés.

Ainsi, le groupe R₅ = CO₂Me permet de préparer des composés de formule (IV) ou (I) dans laquelle R₅ représente un groupement CO₂H, CN, CH₂OH, CONR₇R₈, CONENR₇R₈, CONR₈OR₉, CH₂NR₇R₈, par des méthodes connues de l'homme de l'art.

15 A partir d'un composé de formule (IV) ou (I) comportant un groupe R₅ = (CH₂)_n-OH, avec n = 1, 2, ou 3, on peut préparer un composé de formule (IV) ou (I) dans laquelle R₅ = métyloxyméthyle par action du chlorure de métyle, puis un composé de formule (IV) ou (I) dans laquelle R₅ = -CH₂NR₇R₈ par action de HNR₇R₈, R₇ et R₈ étant tels que définis pour les composés de formule (I).

20 Les composés selon l'invention sont obtenus sous forme racémique ; on peut ensuite préparer les isomères optiquement purs en utilisant des méthodes de dédoublement connues de l'homme de l'art, telle que la cristallisation par formation de sels avec des agents chiraux. On peut également préparer des composés selon l'invention sous forme optiquement pure en utilisant des méthodes de synthèse
25 asymétrique ou stéréospécifique, ou des techniques chromatographiques utilisant une phase chirale. Par ailleurs, les produits de l'invention peuvent être séparés *via* la formation de diastéréoisomères, leur séparation, puis la décomposition du diastéréoisomère pharmacologiquement utile en son produit actif énantiomériquement pur. Des techniques enzymatiques peuvent aussi être employées. Des techniques
30 séparatives supplémentaires connues peuvent être utilisées. Elles incluent celles divulguées dans: Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley and Sons, New York (1981).

Les composés selon l'invention peuvent également être préparés sous forme enrichie en un stéréoisomère dès la préparation des intermédiaires de synthèse. Ainsi,
35 le dédoublement des énantiomères des amines de formule (III) ou des précurseurs nitrés (IV) peut être réalisé par une des méthodes précitées.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains intermédiaires et de composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention.

Dans les exemples, on utilise les abréviations suivantes :

5

F : point de fusion

Boc : *tert*-butoxycarbonyl

BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate.

THF : tétrahydrofurane

10

TA : température ambiante

DCM : dichlorométhane

MeOH : méthanol.

DCCI : dicyclohexylcarbodiimide

DIPEA : diisopropyléthylamine

15

KHSO₄ / K₂SO₄ : solution à 5 % de KHSO₄ / K₂SO₄

Z : benzyloxycarbonyl

Les spectres de résonance magnétique nucléaires (RMN) du proton sont enregistrés à 200 MHz ou à 250 MHz dans le DMSO-d₆, sauf indication contraire. Le signal DMSO-d₆ est à 2,5 ppm et sert de référence. Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, dd : doublet de doublet, qd : quadruplet, qt : quintuplet.

20

Préparation d'un composé de formule (II).

Préparation 1

25

N-(*t*-Butyl)-N'-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-(méthylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]urée.

1.1 4-Amino-2-(méthylthio)pyrimidine-5-carboxylate d'éthyle.

30

A une suspension de 50,7 g de 4-chloro-2-(méthylthio)pyrimidin-5-carboxylate d'éthyle dans 400 mL d'EtOH on ajoute en 20 minutes, et en maintenant la température vers 20°C, 140 mL d'une solution NH₄OH à 20%. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous vide presque à sec, puis le résidu est repris dans 350 mL d'eau, agité 20 minutes, filtré, lavé avec 3x60 mL d'eau puis est séché sous vide en présence de P₂O₅. On obtient un solide blanc, F = 134-135°C, m = 39,9 g.

1.2 [4-Amino-2-(méthylthio)pyrimidin-5-yl]méthanol.

35

A 39,68 g d'ester obtenu à l'étape précédente dissous dans 1 litre de THF on ajoute en 45 minutes 210 mL d'une solution 1M en LiAlH₄ dans le THF, en

maintenant la température inférieure à 30°C. On agite encore 1 heure puis abaisse la température à 5°C et ajoute successivement goutte à goutte 9 mL d'eau, 6,5 mL de soude 5N puis 32 mL d'eau. Après 10 minutes d'agitation, le solide est filtré puis rincé au THF. Le filtrat est concentré sous vide à sec puis le résidu est redissous dans 600 mL de toluène à ébullition, on filtre rapidement à chaud pour éliminer un peu d'insoluble et laisse refroidir une nuit le filtrat. Les cristaux blancs obtenus sont filtrés, lavés avec un peu de toluène puis d'éther et séchés, F = 124-127°C, m = 23,9 g.

1.3 4-Amino-2-(méthylthio)pyrimidine-5-carbaldéhyde.

A une suspension de 23,8 g de l'alcool obtenu à l'étape précédente dans 1600 mL de chloroforme, on ajoute en 2 minutes 79,5 g de MnO₂ actif et agite 1 nuit à température ambiante ; le solide est filtré, lavé par 3x75 mL de CHCl₃ et le filtrat concentré sous vide à sec ; le résidu solide blanc est repris dans l'éther, filtré, séché, F = 184-186°C, m = 21,05 g.

1.4 6-(2,6-Dichlorophényl)-2-(méthylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-amino.

A 21 g de l'aldéhyde obtenu à l'étape précédente, dissous dans 240 mL de DMF et refroidis à 5°C on ajoute en 5 minutes 5,47 g de NaH 60% puis en 20 minutes, par petites fractions, 29,05 g de 2,6-dichlorophénylacétonitrile. L'agitation est poursuivie 30 minutes à 5°C puis une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est refroidi à 5°C et on ajoute 65 mL d'une solution saturée en NH₄Cl puis 500 mL d'un mélange eau/glace ; il se forme un précipité rouge qui est filtré, lavé 2 fois à l'eau, essoré au maximum, lavé à l'éther, par 100 mL de chloroforme, puis à l'éther à nouveau ; après séchage on obtient un solide beige, F = 250-253°C, m = 29,92 g.

Les phases éther et chloroforme de lavage sont concentrées à sec, on reprend dans un peu de chloroforme auquel on ajoute de l'éther : on obtient un deuxième jet de 3,15 g, m totale = 33,07 g.

1.5 N-(t-Butyl)-N'-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-(méthylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]urée.

A 29,9 g de l'amine obtenue ci-dessus en solution dans 300 mL de DMF, on ajoute en 10 minutes et en maintenant la température inférieure à 25°C, 4,6 g de NaH à 60% ; on agite encore 20 minutes puis ajoute en 20 minutes 12,2 mL d'isocyanate de tertiobutyle puis agite une nuit. Le milieu réactionnel est versé lentement sur 800 mL d'un mélange eau/glace + 100 mL d'HCl 6N ; le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, essoré puis agité 1 heure dans 300 mL d'éther, puis filtré, lavé à l'éther et séché. On obtient un solide beige, F = 195-196°C (dec.), m = 26,5 g.

1.6 N-(t-Butyl)-N'-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-(méthylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]urée.

A 21,95 g d'urée obtenue ci dessus en solution dans 300 mL de chloroforme, on ajoute en 25 minutes, et en maintenant la température inférieure à 25°C, 27 g d'acide métachloroperbenzoïque. Il se forme un précipité. Après 2 heures le milieu réactionnel est dilué par 1 litre de dichlorométhane et on ajoute du Na₂SO₄, puis 14 g de Ca(OH)₂ ; après 30 minutes d'agitation le solide est filtré, lavé par du dichlorométhane puis le filtrat concentré à sec ; le résidu est trituré dans 80 mL d'éther à chaud ; on laisse refroidir puis le solide blanc est filtré, lavé avec de l'éther et séché, F = 138-140°C, m = 20,5 g.

De la même manière que pour le composé décrit à la préparation 1, on peut préparer les composés de formule générale (II) suivants:

Ar2	R1	RMN
2,6-dichlorophényl	tert-butyl	1,40: s: 9H; 3,50: s: 3H; 7,50-7,70: m: 3H; 8,55: s: 1H; 9,10: s: 1H; 9,60: s: 1H; 9,95: s: 1H.
2,6-dichlorophényl	phényl	3,50 ppm : s : 3H ; 7,10 ppm : t : 1H ; 7,40 ppm : t : 2H ; 7,55-7,75 ppm : m : 5H ; 8,60 ppm : s : 1H ; 9,60 ppm : s : 1H ; 9,80 ppm : s : 1H ; 11,90 ppm : s : 1H.
3,5-diméthoxyphényl	tert-butyl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,50 ppm : s : 3H ; 3,80 ppm : s : 6H ; 6,65-6,80 ppm : mt : 3H ; 7,75 ppm : s : 1H ; 8,45 ppm : s : 1H ; 9,60 ppm : s : 1H ; 9,80 ppm : s : 1H.
2,6-dichlorophényl	éthyl	1,20 ppm : t : 3H ; 3,40 ppm : qd : 2H ; 3,50 ppm : s : 3H ; 7,50 ppm - 7,75 ppm : m : 3H ; 8,55 ppm : s : 1H ; 9,40 ppm : s : 1H ; 9,60 ppm : s : 1H ; 9,70 ppm : s : 1H.
3,4-diméthoxyphényl	tert-butyl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,45 ppm : s : 3H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 3,90 ppm : s : 3H ; 7,10 - 7,20 ppm : m : 3H ; 7,75 ppm : s : 1H ; 8,45 ppm : s : 1H ; 9,55 ppm : s : 1H ; 9,80 ppm : s : 1H.
Phényl	tert-butyl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,50 ppm : s : 3H ; 7,60 ppm : se : 6H ; 8,45 ppm : s : 1H ; 9,40 ppm : s : 1H ; 9,80 ppm : s : 1H.
2-méthoxyphényl	tert-butyl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,50 ppm : s : 3H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 7,10 - 7,40 ppm : mt : 4H ; 7,60 ppm : t : 1H ; 8,40 ppm : s : 1H ; 9,60 ppm : s : 1H ; 9,80 ppm : s : 1H.
2,6-dibromophényl	tert-butyl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,50 ppm : s : 3H ; 7,40 ppm : t : 1H ; 7,85 ppm : d : 2H ; 8,50 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ;

			9,60 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H.
5	2-bromo-6-chlorophényl	tert-butyl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,45 ppm : s : 3H ; 7,50 ppm : t : 1H ; 7,65 ppm : d : 1H ; 7,80 ppm : d : 1H ; 8,50 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 9,50 ppm : s : 1H ; 9,90 ppm : s : 1H.
	2,6-dibromophényl	éthyl	1,15 ppm : t : 3H ; 3,30 ppm : qd : 2H (masqué par DOH) ; 3,50 ppm : s : 3H ; 7,40 ppm : t : 1H ; 7,85 ppm : d : 2H ; 8,50 ppm : s : 1H ; 9,25 ppm : s : 1H ; 9,60 ppm : s : 1H ; 9,70 ppm : s : 1H.
10	2-bromo-6-chlorophényl	Phényl	(DMSO + TFA) 3,55 ppm : s : 3H ; 7,10 ppm : t : 1H ; 7,30 - 7,90 ppm : m : 7H ; 8,60 ppm : s : 1H ; 9,65 ppm : s : 1H.
	2,6-dibromophényl	Phényl	3,55 ppm : s : 3H ; 7,10 ppm : t : 1H ; 7,35 ppm : qd : 3H ; 7,60 ppm : d : 2H ; 7,85 ppm : d : 2H ; 8,60 ppm : s : 1H ; 9,70 ppm : s : 1H ; 9,80 ppm : s : 1H ; 12,00 ppm : s : 1H.
15	2,4-dichlorophényl	tert-butyl	1,35 ppm : s : 9H ; 3,50 ppm : s : 3H ; 7,45 - 7,60 ppm : mt : 2H ; 7,80 ppm : s : 1H ; 8,40 ppm : s : 1H ; 8,80 ppm : s : 1H ; 9,55 ppm : s : 1H ; 9,80 ppm : s : 1H.

20

Préparation des composés de formule (III).

Les numéros de préparations utilisés renvoient aux numéros des composés des tableaux 1 et 2 ci-après. Lorsqu'ils contiennent un carbone asymétrique, ces composés sont obtenus sous forme racémique, sauf indication contraire.

Préparation 2

25

2.1 5-Nitro-1,3-benzodioxole-2-carboxylate de méthyle.

30

A 17,6 g de NaH 60 % en suspension dans 300 mL de DMF, on ajoute en 1 heure, 31,0 g de 4-nitrocatéchol en refroidissant pour maintenir la température inférieure à 30°C. On agite encore 15 minutes puis additionne en 1 heure, 104 mL de dichloroacétate de méthyle puis on agite 4 heures à 90°C. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange de 2 litres de glace/eau, puis on extrait 4 fois par 400 mL d'AcOEt. Les phases organiques jointes sont lavées 1 fois par une solution NaCl saturée puis séchées et concentrées sous vide (évaporation de DMF). Le résidu est repris dans un mélange AcOEt/H₂O et on amène à pH = 8,6 par Na₂CO₃ ; la phase organique est décantée, lavée par NaHCO₃ saturée, H₂O, KHSO₄/K₂SO₄ 5%, H₂O, NaCl saturée puis séchée et évaporée sous vide ; on obtient un résidu semi-solide qui est repris puis trituré dans l'heptane pour donner un solide, m = 27,7 g, F = 90-92°C.

35

2.2 5-Amino-1,3-benzodioxole-2-carboxylate de méthyle.

A 900 mg d'ester de l'étape ci-dessus, dissous dans 30 mL de THF, on ajoute 3,92 g de zinc en poudre et, après refroidissement à -5°C , on ajoute en 30 minutes 4 mL d'acide acétique dilué par 4 mL de THF puis on laisse remonter la température. Après 1 heure et demie, on filtre, lave le solide par un peu de THF et méthanol. Le filtrat est dilué par AcOEt et on lave par H_2O , NaHCO_3 saturée, H_2O , NaCl saturée ; après séchage et concentration sous vide on obtient une cire jaune identifiée par RMN, $m = 800$ mg.

Préparation 3

3.1 5-Nitro-1,3-benzodioxole-2-carboxamide.

Sur 1,12 g d'ester méthylique de la Préparation 2.1, on verse 20 mL d'une solution d'ammoniac 2M dans le méthanol. Après 25 minutes, on concentre sous vide, on reprend le résidu solide dans Et_2O , filtre et sèche, $m = 0,99$ g, $F = 202-207^{\circ}\text{C}$.

3.2 5-Amino-1,3-benzodioxole-2-carboxamide.

A 0,98 g d'amide de la Préparation 3.1 dans 35 mL de THF, on ajoute 4,57 g de zinc en poudre ; après refroidissement à -5°C , on ajoute en 30 minutes, 5 mL d'acide acétique dilué dans 5 mL de THF. A la fin de l'addition, on laisse remonter la température. Après 1 heure le solide est filtré, lavé avec un peu de THF, méthanol, AcOEt. Le filtrat est dilué par AcOEt, on y ajoute de l'eau et on amène à $\text{pH} = 6$ par NaHCO_3 saturée. Le précipité formé est éliminé par filtration, le filtrat est décanté puis la phase organique lavée par NaHCO_3 saturée, H_2O , NaCl saturée, séchée et évaporée, on obtient une cire qui durcit au froid, $m = 0,63$ g.

Préparation 4

4.1 5-Nitro-(1,3-benzodioxol-2-yl)méthanol.

A 5,02 g d'ester méthylique, obtenu à la préparation 2.1, dissous dans 25 mL de THF, on ajoute à -5°C en 1 heure 15 minutes 22,3 mL d'une solution LiAlH_4 1M dans le THF ; 20 minutes après la fin de l'addition, on ajoute, goutte à goutte, 20 mL d'AcOEt puis 9 mL NaOH 1N ; le précipité formé est éliminé par filtration, lavé par AcOEt ; le filtrat est dilué par AcOEt et on lave par H_2O , $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 5%, H_2O , NaCl saturée ; après séchage et concentration sous vide on obtient une cire qui cristallise, $m = 2,74$ g, $F = 80-82^{\circ}\text{C}$.

A l'étape suivante, le dérivé nitro de la Préparation 4.1 est réduit selon les méthodes décrites ci-dessus pour obtenir l'amine de formule (III) de la Préparation 4.2.

Préparation 5

5.1 (5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-yl)méthylsulfonate.

A 4,12 g d'alcool, obtenu à la préparation 4.1, dissous dans 30 mL CH_2Cl_2 , on ajouté à 5°C, 3 mL de triéthylamine puis en 15 minutes, 1,85 g de chlorure de mésyle. Après 15 minutes, on enlève le bain de glace. Après 55 minutes, le milieu réactionnel est dilué par du CH_2Cl_2 et de l'eau ; la phase organique est décantée, lavée par H_2O , NaCl saturée, séchée, évaporée. Après trituration dans l'heptane, on obtient un solide marron, m = 5,20 g, F = 112-115°C.

5.2 [(5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-yl)méthyl]diéthylamine.

A 2,91 g de mésylate obtenu à l'étape ci-dessus dans 18 mL de DMF, on ajoute 2,19 g de diéthylamine et chauffe à 80°C. On rajoute 0,73 g de diéthylamine après 15 heures puis encore 0,73 g après 8 heures. Après 48 heures au total, le milieu réactionnel est dilué par AcOEt, lavé par H_2O puis NaCl saturée ; après séchage AcOEt est évaporé puis le résidu est repris dans 40 mL Et_2O + 10 mL AcOEt et extrait 2 fois par 60 mL HCl 0,25 N ; les phases acides sont mélangées, mises au contact d'AcOEt et on amène à pH = 9 par NaOH 10N ; la phase organique est décantée, lavée par H_2O puis NaCl saturée, puis séchée et évaporée. On obtient une huile m=1,55 g.

5.3 [(5-Amino-1,3-benzodioxol-2-yl)méthyl]diéthylamine.

A 1,93 g de composé nitro obtenu à l'étape ci-dessus, dissous dans 70 mL THF, on ajoute 7,45 g de zinc en poudre puis à -5°C, on additionne en 25 minutes 7,6 mL d'AcOH puis l'agitation est poursuivie entre 0 et 5°C. Après 1 heure et demie, le solide est filtré, lavé par du THF et un peu de méthanol ; le filtrat est dilué par AcOEt + H_2O et on amène à pH = 9 par NaOH 10N ; le précipité formé est éliminé par filtration ; le filtrat est décanté ; la phase organique lavée par H_2O , NaCl saturée, séchée, évaporée, on obtient une huile noire, m = 1,75 g

Préparation 6

6.1 1-Méthyl-4-((5-nitro-1,3-benzodioxol-2-yl)méthyl)pipérazine.

Réaction selon le mode opératoire 5.2, produit isolé sous forme de dichlorhydrate,

6.2 2-((Méthylpipérazin-1-yl)méthyl)-1,3-benzodioxol-5-amine.

Réaction selon le mode opératoire 5.3

Préparation 7

7.1 Acide 5-nitro-1,3-benzodioxol-2-carboxylique.

A 1,12 g d'ester obtenu à la préparation 2.1 dans 12 mL de méthanol, on ajoute en 30 minutes 1,5 mL de soude 5N. 35 minutes après la fin de l'addition le milieu réactionnel est dilué par AcOEt et H_2O , et on amène à pH = 2 par HCl 2N ; la phase organique est décantée, lavée par H_2O et NaCl saturée, puis on sèche puis on évapore, on obtient 1,25 g d'huile.

7.2 N,N-Diméthyl-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-carboxamide.

5 A 0,84 g d'acide obtenu à l'étape ci-dessus, dissous dans 15 mL de dichlorométhane, on ajoute 0,36 g de chlorhydrate de diméthylamine, 0,77 mL de DIPEA puis 0,91 g de DCCl. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis le filtrat est dilué par CH₂Cl₂ que l'on lave successivement par une solution NaHCO₃ saturée, H₂O, KHSO₄/K₂SO₄ 5%, H₂O, NaCl saturée, après séchage, le solvant est évaporé puis le résidu chromatographié sur silice par un mélange dichlorométhane/méthanol 99/1. On obtient 0,5 g de produit solide F=109°C.

Préparation 9

10 9.1 5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-carbonitrile.

A 45 mL de DMF refroidi à 5°C, on ajoute lentement 3,7 mL de POCl₃. Après 30 minutes d'agitation à 5°C, on ajoute en 1 fois 1,67 g d'amide obtenu à la préparation 3.1. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur un mélange de 250 mL eau/glace. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau
15 puis est séché, m = 1,32 g, F = 105-110°C.

9.2 5-Amino-1,3-benzodioxol-2-carbonitrile.

La réduction du NO₂ du produit obtenu à l'étape 9.1 en NH₂ est réalisée selon la méthode décrite précédemment, en mettant en œuvre un mélange Zn/AcOH.

Préparation 11

20 11.1 5-Nitro-1,3-benzodioxol-2,2-dicarboxylate d'éthyle.

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans Pharmazie 2003 58 (1) 13-17

11.2 5-Nitro-1,3-benzodioxol-2,2-dicarboxamide.

25 1,24 g de diester obtenu à l'étape précédente sont ajoutés en 1 fois à 14 mL d'une solution d'ammoniac 2M dans le méthanol. Après 30 minutes d'agitation, on concentre à sec le milieu réactionnel puis on reprend le résidu solide dans l'éther, filtre et sèche, m = 1,01 g, F = 231-233°C

Préparation 12

12.1 (5-Nitro-1,3-benzodioxol-2,2-diyl)diméthanol.

30 A 1,87 g de diester obtenu à la Préparation 11.1 dans 60 mL de THF, on ajoute à température ambiante 1,50 g de NaBH₄ en 1 heure ; 25 minutes après la fin de l'addition on dilue par 250 mL d'AcOEt puis 5 mL de méthanol puis 40 mL d'eau goutte à goutte. La phase organique est décantée, lavée par H₂O, une solution KHSO₄/K₂SO₄ 5%, puis H₂O, une solution NaCl saturée. Après séchage et
35 évaporation le résidu est chromatographié sur silice avec un mélange chloroforme /méthanol (98/2) on obtient 0,64 g d'huile qui prend en masse, F = 111-113°C.

Préparation 13

13.1 3-(2-Méthyl-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-yl)propanoate d'éthyle.

5 A 15,51 g de 4-nitrocatéchol en suspension dans 22,10 g d'acétoacétate d'éthyle, on ajoute à 70°C, en 15 minutes, 22,4 g d'anhydride phosphorique. Après 1 heure 45 minutes le milieu réactionnel est refroidi puis extrait 4 x 150 mL de toluène tiède. Les phases toluéniques sont jointes, lavées par H₂O, NaOH 1N, H₂O, KHSO₄/K₂SO₄ 5%, H₂O, une solution de NaCl saturée. Après séchage et évaporation, le produit est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec du chloroforme on obtient 2,44 g de solide, F = 76-78°C.

10 13.2 3-(2-Méthyl-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-yl)propan-1-ol.

A 2,33 g de l'ester obtenu ci-dessus dissous dans 40 mL de THF on ajoute à -5°C, en 45 minutes, 8 mL de LiAlH₄ 1M dans le THF. Après 35 minutes, 8 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés goutte à goutte puis 1 mL d'eau puis 1 mL de soude 1N. Le solide est éliminé par filtration ; le filtrat est dilué par AcOEt, lavé par H₂O, KHSO₄/K₂SO₄ 15 5%, H₂O, NaCl saturée ; après séchage la phase organique est concentrée sous vide ; on obtient une huile m = 1,90 g.

13.3 3-(2-Méthyl-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-yl)propylméthanesulfonate.

A 1,89 g d'alcool obtenu précédemment à l'étape 13.2, dans 40 mL de dichlorométhane à 5°C, on ajoute 1,01 g de triéthylamine puis 1,14 g de chlorure de mésyle en 20 minutes. A la fin de l'addition le bain de glace est enlevé et l'agitation poursuivie 1 heure ; le milieu réactionnel est dilué par CH₂Cl₂ et on lave par H₂O, puis une solution de NaCl saturée ; après séchage le solvant est évaporé ; on obtient 2,46 g de cire qui solidifie à froid.

13.4 N,N-Diéthyl-3-(2-méthyl-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-yl)propan-1-amine.

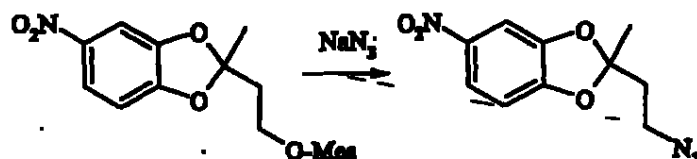
25 A 1,21 g de mésylate dans 20 mL de DMF on ajoute 0,87 g de diéthylamine puis on chauffe à 80°C. Après 8 heures et demie, on rajoute 0,44 g de diéthylamine et poursuit le chauffage 14 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, le résidu redissous dans AcOEt et on amène à pH = 9,5 par NaOH 1N, la phase organique est décantée, lavée par H₂O, une solution de NaCl saturée, puis séchée, après évaporation on obtient le produit brut qui est redissous dans 20 mL AcOEt plus 30 20 mL Et₂O puis on extrait 2 fois par 50 mL HCl 0,5 N ; les 2 phases aqueuses sont mélangées, mises au contact d'AcOEt et on amène à pH = 9 par NaOH 10 N ; la phase organique est décantée, relavée par H₂O puis par une solution de NaCl saturée, séchée, évaporée, on obtient 0,66 g d'huile.

35 13.5

Le substituant NO_2 du produit obtenu à l'étape 13.4 est réduit en NH_2 par la méthode décrite précédemment utilisant un mélange Zn/AcOH pour l'obtention d'un produit réduit 13.5.

13.6

5

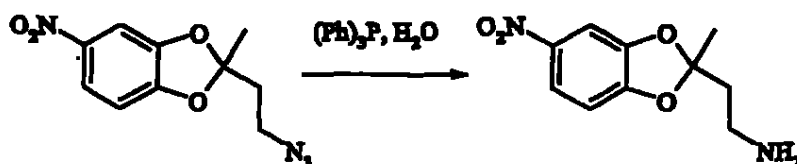


10

A 2,00 g du produit obtenu à la préparation 13.3 dans 20 mL de DMF, on ajoute 0,85 g d'azoture de sodium et agite 5 jours à température ambiante, extraction à l'éther et lavage de la phase organique à l'eau puis avec une solution NaCl saturée. On obtient une huile $m = 1,50$ g. RMN conforme.

13.7

15



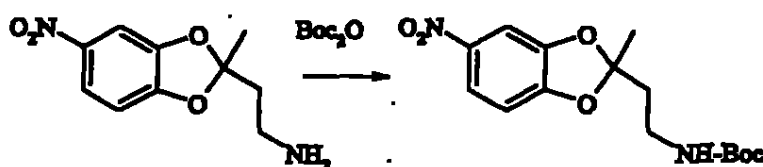
20

Un mélange de 1,49 g du produit obtenu à la préparation 13.6, 1,71 g de triphénylphosphine et 0,12 g d'eau dans 25 mL THF est agité pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite extrait par AcOEt et lavé à l'eau. Le produit brut obtenu est dissous dans un mélange $\text{AcOEt}/\text{Et}_2\text{O}$ et extrait par une solution aqueuse de HCl 1N. La phase aqueuse acide est mise au contact d' AcOEt et on amène à pH 9 par NaOH 10N. La phase organique est isolée, lavée par de l'eau, puis une solution saturée en NaCl . La phase organique est concentrée sous pression réduite pour obtenir 1,10 g d'huile.

25

13.8

30



35

1,09 g de l'amine obtenue à l'étape 13.7 est dissous dans 10 mL de dichlorométhane (DCM) puis on ajoute 0,20 g de triéthylamine puis 1,18 g de Boc_2O . Après 5H, le milieu réactionnel est dilué par DCM puis est lavé par, successivement, une solution à

5% $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, de l'eau, une solution saturée en NaCl. Après séchage et évaporation sous pression réduite de la phase organique isolée, on obtient 1,36 g d'huile.

13.9 (précurseur de l'exemple 55)

5 1,35 g du produit obtenu à l'étape 13.8 est traité par Zn/AcOH comme décrit à la préparation 2.2 pour réduire le groupe NO_2 en NH_2 . On obtient 1,13 g de cire.

Préparation 14

14.1 2-(2-Méthoxyméthyl)-5-nitro-1,3-benzodioxole.

10 1,45 g d'hydroxyméthyle obtenu à la préparation 4.1 sont dissous dans 25 mL de THF; après refroidissement à 5°C addition, par petites fractions, de 353 mg NaH à 60 % ; après 30 minutes addition de 0,92 mL d'iodure de méthyle puis agitation 1 nuit à température ambiante ; 1 mL d'iodure de méthyle est ajouté et l'agitation est poursuivie pendant 5 heures ; 30 mL de solution NH_4Cl saturée sont ajoutés au milieu réactionnel puis de l'eau et de l'acétate d'éthyle ; la phase organique est décantée,
15 relavée par H_2O puis NaCl saturée, séchée et évaporée. Le brut est chromatographié sur silice en éluant par CHCl_3 /heptane 9/1. On obtient 595 mg d'huile identifiée par RMN.

Préparation 16

16.1 2-((5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-yl)carbonyl)hydrazinecarboxylate de *tert*-butyle.

20 Un mélange de 900 mg d'ester (Préparation 2.1) et 2,114 g de tertibutylcarbazate dans 40 mL de méthanol est chauffé à 60°C pendant 60 heures ; on ajoute 600 mg de tertibutylcarbazate et chauffe encore 3 heures. Le méthanol est évaporé, le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et lavé par de l'eau, de l'acide chlorhydrique 0,2N, une solution saturée de bicarbonate de sodium, de l'eau et une solution saturée de NaCl.
25 On obtient une cire qui se prend en masse, $m = 1,27$ g.

16.2 2-((5-Amino-1,3-benzodioxol-2-yl)carbonyl)hydrazinecarboxylate de *tert*-butyle.

A 1,30 g de produit tel qu'obtenu à l'étape précédente, dissous dans 25 mL de THF, on ajoute 3,92 g de zinc en poudre puis à -5°C 4,8 g d'acide acétique en 30
30 minutes ; on enlève le bain de glace et poursuit l'agitation 2 heures ; le solide est filtré, lavé avec un peu de THF puis par AcOEt ; on ajoute de l'eau au filtrat et amène à pH 6,5 par une solution à 15 % de Na_2CO_3 ; l'AcOEt est décanté, lavé par NaHCO_3 saturée, H_2O , NaCl saturée, séché et évaporé. On obtient le composé attendu sous forme d'une l'huile noire, $m = 1,12$ g.

35 Préparation 21

21.1

A 2,14 g de mésylate obtenu à l'étape 5.1 dissous dans 17 mL de DMF, on ajoute 1,51 g d'azoture de sodium et on chauffe à 70°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est extrait par AcOEt que l'on lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On obtient une huile.

5 m = 1,71 g.

21.2

10 A 1,7 g du produit obtenu à l'étape 21.1, dissous dans 20 mL AcOEt, on ajoute par petites portions 3,41 g de triphénylphosphine puis après 10 minutes, 2,34 mL d'eau et on chauffe à 60° C. Après 1 heure, le milieu réactionnel est évaporé à sec, puis repris dans Et₂O. Les insolubles sont éliminés puis une solution d'HCl saturé dans l'éther est ajoutée en excès. Le solide formé est filtré, lavé à l'éther puis séché, pour l'obtention du produit attendu sous forme de chlorhydrate. L'amine correspondante est obtenue par libération du chlorhydrate.

15 21.3

Le produit obtenu à l'étape 21.2 peut être séparé en ses deux énantiomères :

20 A 2 g de l'amine obtenue à l'étape 21.2 dissoute dans 70 mL d'eau et 7 mL de dioxane à 70°C, sont ajoutés 1,97 g d'acide (S)(+)-mandélique. Le milieu réactionnel est ensuite laissé revenir doucement à 30°C sous agitation magnétique. Le précipité obtenu est filtré, dissous dans 40 mL d'eau et 4 mL de dioxane à 70°C, puis est laissé revenir doucement à 30°C sous agitation. Le solide qui se forme lors du refroidissement est filtré et séché. m = 0,49 g. Le produit ainsi obtenu est repris dans 20 mL d'eau et 100 mL d'AcOEt puis est amené à pH = 9,5 par ajout de NaOH 1N. Le mélange est décanté, la phase organique est isolée, lavée plusieurs fois par de

25 l'eau, puis par une solution saturée de NaHCO₃, par de l'eau, et enfin par une solution saturée en NaCl. La phase organique est collectée, séchée et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 0,27g d'une cire qui durcit progressivement. $[\alpha]_D = +94,7^\circ$, à 25°C; C = 0,5 (MeOH); pureté optique: HPLC chirale: 96/4 (pouvoir rotatoire de l'énantiomère purifié à 100% = 102°).

30 21.4

Au produit obtenu à l'étape 21.2 dans 30 mL de DCM, on ajoute 1,49 mL de triéthylamine puis par petites portions 2,53 g de Boc₂O. Après 1 heure, le milieu réactionnel est lavé par KHSO₄/K₂SO₄ 5%, H₂O, NaCl saturé. Après séchage, la phase organique est concentrée à sec puis le résidu est trituré dans l'heptane ; on

35 obtient 2 g de solide.

21.5

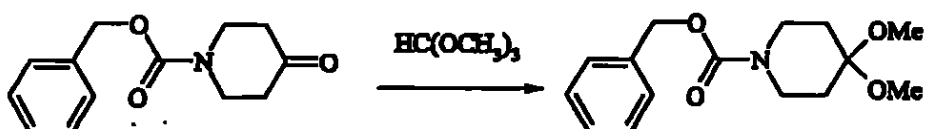
A 480 mg de NaH 60 % dans 20 mL de THF, on ajoute à 5°C en 30 minutes, 1,79 g du produit obtenu à l'étape 21.4 dissous 15 mL de THF. Le mélange est agité 45 minutes à température ambiante puis 1,2 mL d'iodométhane est additionné en 10 minutes. Après 3 heures, le milieu réactionnel est versé sur 60 mL d'une solution aqueuse saturée en acide citrique puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est isolée, lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée et évaporée à sec. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash avec un gradient de dichlorométhane dans le cyclohexane. On obtient un solide blanc : m = 1,4 g.

21.6

Le produit issu de la préparation 21.5 est réduit selon la méthode habituelle par Zn/AcOH.

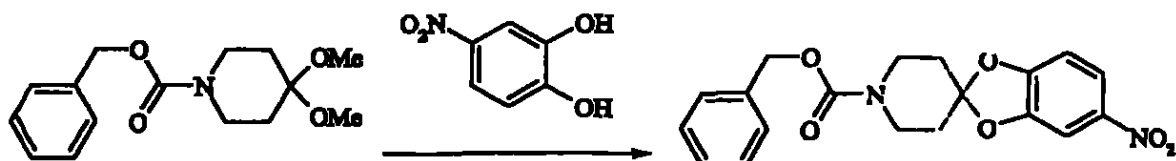
Préparation 22

22.1



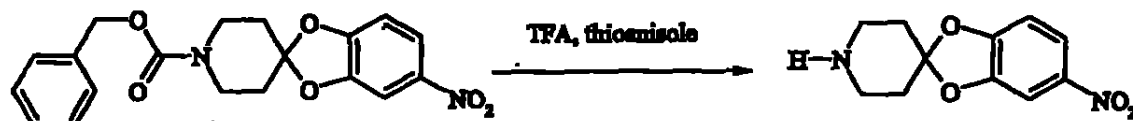
Un mélange de 11,65 g de 4-N-Z-pipéridone, 6,35 g d'orthoformiate de méthyle et 40 mg d'acide paratoluènesulfonique est chauffé dans un Claisen à 60°C pendant 1 heure puis à 70°C pendant 1 heure, en laissant distiller le formiate de méthyle. Le résidu est dilué par AcOEt + H₂O et on ajoute quelques gouttes de soude 1N pour amener à pH 7. La phase organique est décantée, isolée, lavée à l'eau puis par une solution saturée en NaCl, séchée, évaporée. On obtient 14 g d'huile incolore.

22.2



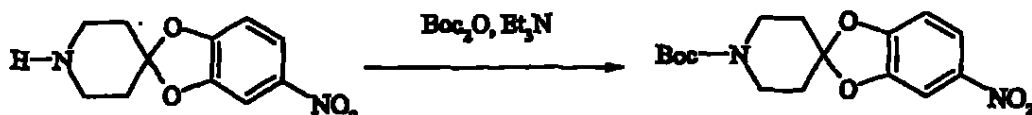
16,09 g de cétal obtenu à l'étape 22.1, 10,80 g de 4-nitrocatechol et 60 mg d'acide paratoluènesulfonique sont chauffés dans 120 mL de toluène avec lente distillation du toluène. Après 4h30 le milieu réactionnel est dilué par du toluène, refroidi ; on élimine par filtration l'insoluble, lave le filtrat par NaOH 1N, H₂O, une solution KHSO₄/K₂SO₄ 5 %, H₂O, NaCl saturée. Après séchage et évaporation, le produit brut est chromatographié sur silice, éluant CHCl₃/AcOEt 98/2. On obtient 0,65 g de produit attendu.

22.3



A 0,60 g de produit obtenu ci-dessus dans 5 mL d'acide trifluoroacétique, on ajoute 0,5 mL de thioanisole. Après 3h le milieu réactionnel est concentré sous vide ; le résidu est repris dans CH₂Cl₂ avec H₂O et on amène à pH 9 par NaOH 1N. Après décantation, la phase organique est relavée par de l'eau puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée et évaporée. Le produit brut recueilli est chromatographié sur silice avec CHCl₃/ MeOH/NH₄OH 95/5/0,1 ; on obtient 100 mg du produit attendu, solide.

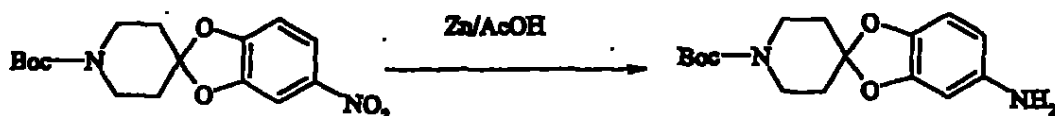
22.4



5

95 mg de l'amine obtenue à l'étape 22.3 sont traités par 98 mg de Boc_2O et 20 mg de triéthylamine dans 3,5 mL de dichlorométhane pendant 1h. Après réaction et traitement habituels, on obtient un solide blanc $m = 130$ mg.

22.5



10

Le groupe NO_2 est réduit en amine par Zn/AcOH selon le mode opératoire déjà décrit 23.1

15

A 985 mg de produit de la préparation 4.1 dissous dans 25 mL de DCM, on ajoute 0,46 mL de pyridine. 0,84 mL d'anhydride triflique dissous dans 3 mL de DCM sont ensuite additionnés à 5°C en 20 minutes. Après 1 h à 5°C, le milieu réactionnel est lavé par de l'eau glacée puis par une solution saturée en NaCl . La phase organique est séchée et concentrée sous vide. On obtient 1,42 g de solide.

20

23.2

A 1,15 g de produit obtenu à l'étape 23.1 dissous dans 10 mL de DCM + 0,5 mL DMF, sont ajoutés 75 mg de diéthanolamine. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par 100 mL de DCM, lavé à l'eau, lavé par une solution saturée en NaCl , séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie avec un gradient de méthanol de 0% à 15% dans le chloroforme. On obtient 730 mg de solide.

25

23.3

Le groupe NO_2 est réduit en amine par Zn/AcOH comme précédemment décrit. A partir de 720 mg de produit obtenu à l'étape 23.2, on obtient 400 mg du produit attendu sous forme de gomme.

30

Préparation 24

24.1

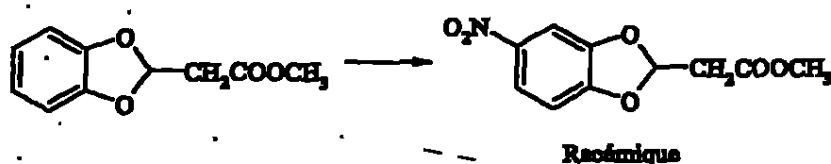


35

Le produit a été préparé selon le mode opératoire décrit dans Org. Lett. 2001, 3(9),

1399-1402.

Préparation 24.2



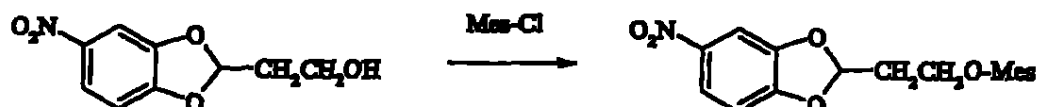
10 A 2,73 g de produit obtenu à l'étape 24.1 dans 30 mL de DCM on ajoute à 5°C en 2 minutes 5 mL d'acide nitrique à 69%. Après 2H30 d'agitation le milieu réactionnel est dilué par Et₂O ; la phase organique est lavée 2 fois par H₂O, 2 fois par une solution Na₂CO₃ 7% glacée, 1 fois à l'eau, 1 fois par une solution KHSO₄/K₂SO₄ 5%, 1 fois à l'eau puis 1 fois par une solution de NaCl saturée. Après séchage et évaporation on obtient un solide blanc m = 3,20 g.

Préparation 24.3



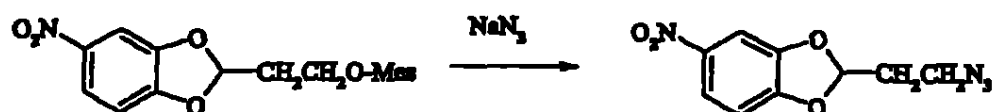
20 3,63 g de produit obtenu selon le mode opératoire ci-dessus dans 80 mL THF sont traités par 532 mg de LiAlH₄ à -5°C pendant 1H. Après le traitement habituel on isole 2,60 g de produit sous forme d'huile épaisse.

Préparation 24.4



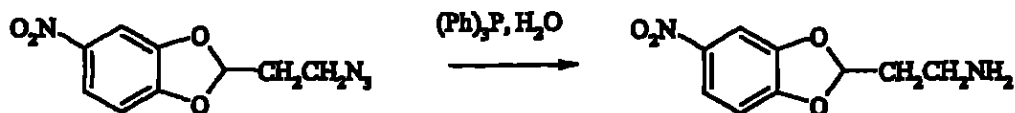
25 2,59 g d'alcool obtenu à l'étape 24.3 sont traités par le chlorure de mésyle selon le mode opératoire décrit à la préparation 13.3 pour donner 3,52 g de mésylate. Identification par RMN.

Préparation 24.5



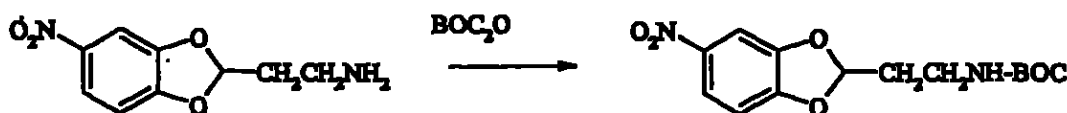
35 3,51 g du produit obtenu à l'étape 24.4 sont traités par 1,97 g d'azoture de sodium selon le mode opératoire décrit à la préparation 13.6. On obtient 2,60 g de produit attendu.

Préparation 24.6



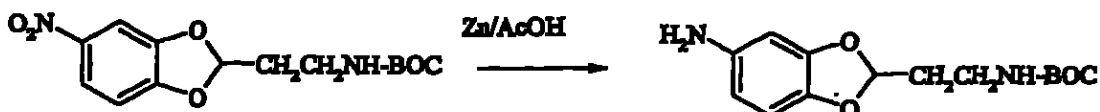
2,59 g du produit obtenu à l'étape 24.5 sont traités par 4,90 g de triphénylphosphine et 2 mL d'eau selon le mode opératoire décrit à la préparation 13.7. On obtient 2 g du produit attendu sous forme d'huile.

Préparation 24.7



1,99 g de produit obtenu à l'étape 24.6 sont traités par BOC₂O selon le mode opératoire décrit à la préparation 13.8. On obtient 2,41 g de solide.

Préparation 24.8

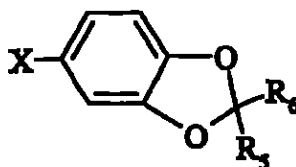


Le produit obtenu à l'étape 24.7 est traité par Zn/AcOH selon le procédé habituel pour réduire le nitro en amino. A partir de 0,93 g de produit de départ, on obtient 0,84 g de produit attendu sous forme de cire.

Les composés de formule (III) et les intermédiaires de formule (IV), dérivés du benzodioxole, sont caractérisés dans le tableau ci-après.

La transformation du composé de formule (IV) en un composé de formule (III) a été effectuée selon la préparation 5.3 pour les composés suivants : 7.2, 9.1, 11.1, 12.1, 13.4 et 14.1.

TABLEAU 1
Préparations des composés de formule (III).



Préparations	CR ₅ R ₆	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
2	CH-CO ₂ Me	2.1 3,80 ppm : s : 3H ; 6,95 ppm : s : 1H ; 7,25 ppm : d : 1H	2.2 3,80 ppm : s : 3H ; 4,90 ppm : se : 2H ; 6,10 ppm : dd : 1H ;

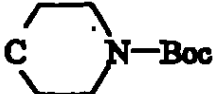
Préparations	CR_5R_6	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
		7,85-8,00 ppm : m : 2H	6,35 ppm : d : 1H ; 6,55 ppm : s : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H
3	CH-CONH ₂	3.1 6,60 ppm : s : 1H ; 7,25 ppm : d : 1H ; 7,80-8,30 ppm : m : 4H	3.2 4,80 ppm : se : 2H ; 6,00 ppm : dd : 1H ; 6,10 ppm : s : 1H ; 6,25 ppm : d : 1H ; 6,60 ppm : d : 1H ; 7,65 ppm : se : 1H ; 7,90 ppm : se : 1H
4	CH-CH ₂ OH	4.1 3,75 ppm : m : 2H ; 5,40 ppm : t : 1H ; 6,55 ppm : t : 1H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,75 ppm : d : 1H ; 7,90 ppm : dd : 1H	4.2 3,65 ppm : m : 2H ; 4,70 ppm : se : 2H ; 5,25 ppm : t : 1H ; 5,90-6,05 ppm : m : 2H ; 6,20 ppm : d : 1H ; 6,55 ppm : t : 1H
5	CH-CH ₂ NHt ₂	5.2 0,95 ppm : t : 6H ; 2,55 ppm : qd : 4H ; 2,95 ppm : d : 2H ; 6,55 ppm : t : 1H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,70 ppm : d : 1H ; 7,90 ppm : dd : 1H	5.3 0,85 ppm : t : 6H ; 2,45 ppm : qd : 4H ; 2,65 ppm : d : 2H ; 4,55 ppm : se : 2H ; 5,75-5,90 ppm : m : 2H ; 6,05 ppm : d : 1H ; 6,40 : d : 1H
6	CH-CH ₂ -N  N-Me	6.1 2,60 ppm : s : 3H ; 2,70-3,40 ppm : m : 10H ; 6,65 ppm : t : 1H ; 7,05 ppm : d : 1H ;	6.2 2,30-2,70 ppm : m : 11H ; 2,80 ppm : d : 2H ; 4,80 ppm : se : 2H ; 6,00 ppm : dd : 1H ;

25

Préparations	CR_5R_6	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
		7,65 ppm : d : 1H ; 7,80 ppm : dd : 1H	6,15 ppm : t : 1H ; 6,20 ppm : d : 1H ; 6,60 ppm : d : 1H
7	CH-CONMe ₂	7.2 2,85 ppm : s : 3H ; 3,10 ppm : s : 3H ; 7,15 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : s : 1H ; 7,80 ppm : d : 1H ; 7,90 ppm : dd : 1H	7.3 2,85 ppm : s : 3H ; 3,05 ppm : s : 3H ; 4,80 ppm : se : 2H ; 6,00 ppm : dd : 1H ; 6,20 ppm : d : 1H ; 6,60 ppm : d : 1H ; 6,75 ppm : s : 1H
8	CH-CONHBT	8.1 1,00 ppm : s : 3H ; 3,10 ppm : qt : 2H ; 6,50 ppm : s : 1H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,70 ppm : d : 1H ; 7,85 ppm : dd : 1H ; 8,70 ppm : te : 1H	8.2 1,00 ppm : t : 3H ; 3,05 ppm : qt : 2H ; 4,70 ppm : se : 2H ; 5,95 ppm : dd : 1H ; 6,05 ppm : s : 1H ; 6,15 ppm : d : 1H ; 6,50 ppm : d : 1H ; 8,40 ppm : te : 1H
9	CH-CN	9.1 7,30 ppm : d : 1H ; 7,45 ppm : s : 1H ; 8,05-8,85 ppm : m : 2H	9.2 5,10 ppm : se : 2H ; 6,20 ppm : dd : 1H ; 6,45 ppm : d : 1H ; 6,85 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : s : 1H
10	CH-CONHNMe ₂	10.1 2,50 ppm : s : 6H ; 6,50 ppm : s : 1H ; 7,10-7,20 ppm : m : 1H ; 7,75-7,80 ppm : m : 1H ; 7,85-7,95 ppm : m : 1H ; 9,80 ppm : se : 1H	10.2 2,50 ppm : s : 6H ; 4,75 ppm : se : 2H ; 5,95-6,50 ppm : m : 4H ; 9,50 ppm : se : 1H

Préparations	CR ₅ R ₆	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
11		11.1 7,05 ppm : d : 1H ; 7,65 ppm : d : 1H ; 7,80 ppm : dd : 1H ; 7,90 ppm : se : 2H ; 8,05 ppm : se : 2H	11.2 4,80 ppm : se : 2H ; 6,00 ppm : dd : 1H ; 6,20 ppm : d : 1H ; 6,55 ppm : d : 1H ; 7,70 ppm : de : 4H
12		12.1 3,80 ppm : d : 4H ; 5,40 ppm : t : 2H ; 7,05 ppm : d : 1H ; 7,65 ppm : d : 1H ; 7,85 ppm : dd : 1H	12.2 3,45 ppm : d : 4H ; 4,50 ppm : se : 2H ; 5,05 ppm : t : 2H ; 5,80 ppm : dd : 1H ; 6,05 ppm : d : 1H ; 6,35 ppm : d : 1H
13		13.4 0,90 ppm : t : 6H ; 1,70 ppm : s : 3H ; 2,10-2,60 ppm : m : 8H ; 7,05 ppm : d : 1H ; 7,70 ppm : d : 1H ; 7,85 ppm : dd : 1H	13.5 0,90 ppm : t : 6H ; 1,50 ppm : s : 3H ; 1,85-2,00 ppm : m : 2H ; 2,30-2,60 ppm : m : 6H ; 4,60 ppm : se : 2H ; 5,90 ppm : dd : 1H ; 6,10 ppm : d : 1H ; 6,45 ppm : d : 1H
13a		13.8 1,35 ppm : s : 9H ; 1,45 ppm : s : 3H ; 2,10-2,20 ppm : m : 2H ; 3,0-3,10 ppm : m : 2H ; 6,80-6,90 ppm : m : 1H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,65 ppm : d : 1H ; 7,85 ppm : dd : 1H	13.9 1,35 ppm : s : 9H ; 1,45 ppm : s : 3H ; 1,90-2,05 ppm : m : 2H ; 2,95-3,10 ppm : m : 2H ; 4,60 ppm : se : 2H ; 5,95 ppm : dd : 1H ; 6,15 ppm : d : 1H ; 6,45 ppm : d : 1H ; 6,75 ppm : t : 1H
14	CH-CH ₂ OMe	14.1 3,30 ppm : s : 3H ;	14.2 3,30 ppm : s : 3H ;

Préparations	CR ₅ R ₆	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
		3,75 ppm : d : 2H ; 6,60 ppm : t : 1H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,70 ppm : d : 1H ; 7,85 ppm : dd : 1H	3,60 ppm : d : 2H ; 4,60 ppm : se : 2H ; 5,95 ppm : dd : 1H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,20 ppm : d : 1H ; 6,50 ppm : d : 1H
15	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_2\text{-N}^{\text{H}}\text{Pr} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	15.1 1,30-1,40 ppm : 2d : 6H ; ; 2,70 ppm : d : 3H ; 3,50-4,00 ppm : m : 3H ; 7,10 ppm : t : 1H ; 7,20-7,30 ppm : m : 1H ; 7,80-8,00 ppm : m : 2H.	15.2
16	CH-CO-NH-NHBoc	16.1 1,40 ppm : s : 9H ; 6,70 ppm : s : 1H ; 7,20 ppm : d : 1H ; 7,80 ppm : d : 1H ; 7,95 ppm : dd : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.	16.2 1,40 ppm : s : 9H ; 4,70 ppm : se : 2H ; 6,05 ppm : dd : 1H ; 6,30 ppm : d+s : 2H ; 6,65 ppm : d : 1H ; 8,90 ppm : s : 1H ; 16,20 ppm : s : 1H.
17	$\begin{array}{c} \text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	17.1 1,60 ppm : s : 3H ; 2,15 ppm : t : 2H ; 3,60 ppm : qd : 2H ; 4,60 ppm : t : 1H ; 7,00 ppm : d : 1H ; 7,70 ppm : d : 1H ; 7,85 ppm : dd : 1H.	17.2 1,50 ppm : s : 3H ; 2,00 ppm : t : 2H ; 3,55 ppm : qd : 2H ; 4,50 ppm : t : 1H ; 4,60 ppm : se : 2H ; 5,90 ppm : dd : 1H ; 6,10 ppm : d : 1H ; 6,50 ppm : d : 1H.
21	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_2\text{-N(Me)-C=O} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{C} \\ / \backslash \\ \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \end{array}$	21.5 1,35 ppm : s : 9H ; 2,85 ppm : se : 3H ; 3,70	21.6 1,40 ppm : s : 9H ; 2,80 ppm : se : 3H ;

Préparations	CR ₅ R ₆	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
		ppm : d : 2H ; 6,60 ppm : te : 1H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,70 ppm : d : 1H ; 7,85 ppm : dd : 1H.	3,50 ppm : d : 2H ; 4,70 ppm : s : 2H ; 5,95 ppm : dd : 1H ; 6,10-6,20 ppm : m : 1H ; 6,20 ppm : d : 1H ; 6,50 ppm : d : 1H.
22		22.4 1,40 ppm : s : 9H ; 2,00 ppm : te : 4H ; 3,55 ppm : te : 4H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,75 ppm : d : 1H ; 7,90 ppm : dd : 1H.	
23	CH-CH ₂ N((CH ₂) ₂ OH) ₂	23.2 2,65 ppm : t : 4H ; 3,05 ppm : d : 2H ; 3,40 ppm : t : 4H ; 4,35 ppm : se : 2H ; 6,50 ppm : t : 1H ; 7,05 ppm : d : 1H ; 7,70 ppm : d : 1H ; 7,85 ppm : dd : 1H.	
24	CH-CH ₂ CH ₂ -NH-Boc	24.7 1,35 ppm : s : 9H ; 2,10 ppm : qd : 2H ; 3,10 ppm : qd : 2H ; 6,50 ppm : t : 1H ; 6,95 ppm : t : 1H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,70 ppm : d : 1H ; 7,90 ppm : dd : 1H.	24.8 1,35 ppm : s : 9H ; 1,95 ppm : qd : 2H ; 3,10 ppm : qd : 2H ; 4,70 ppm : se : 2H ; 5,90-6,05 ppm : mt : 2H ; 6,15 ppm : d : 1H ; 6,50 ppm : d : 1H ; 6,90 ppm : t : 1H.

Préparation 18

18.1 Chlorhydrate de ((7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl)diéthylamine.

27

5 A 1,50 g de 7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl méthanesulfonate, décrit dans la demande de brevet WO 01/021 577, dans 30 mL de DMF, on ajoute 800 µl de diéthylamine et chauffe à 80°C, puis on ajoute 3 fois 800 µl de diéthylamine à 12 heures d'intervalle. Après 48 heures, le milieu réactionnel est évaporé à sec ; le résidu est repris dans 100 mL d'AcOEt plus 5 mL de NaOH 4N ; la phase organique est décantée, lavée à l'eau puis par NaCl saturée ; après séchage et évaporation de l'AcOEt, le résidu est repris dans 20 mL d'AcOEt plus 50 mL d'HCl 0,5N et on agite puis décante ; la phase aqueuse est évaporée à sec et le résidu trituré dans l'éther, filtré et séché, m = 0,95 g, F = 192-194°C.

10 18.2 7-Amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl)diéthylamine.

A 0,94 g de dérivé nitré obtenu à l'étape précédente en suspension dans 40 mL de THF, on ajoute 3,05 g de zinc en poudre. Après refroidissement à 0°C, on ajoute en 20 minutes 3,1 mL d'acide acétique ; après 10 minutes le bain de glace est enlevé et l'agitation poursuivie 2 heures. Le solide est filtré, lavé au THF puis avec un peu de méthanol. Le filtrat est évaporé à sec, repris dans l'acétate d'éthyle, on ajoute de l'eau et amène à pH = 8 par NaOH 10N ; le précipité formé est éliminé par filtration, lavé par AcOEt ; le filtrat est décanté, lavé par NaCl saturé, séché et évaporé ; on obtient une huile marron, m = 0,51 g.

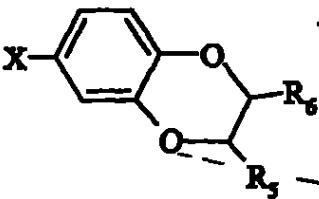
20 Les composés de formule (III) et les intermédiaires de formule (IV), dérivés de benzodioxine sont préparés sous forme racémique et sont caractérisés dans le tableau 2 suivant :

25

30

35

TABLEAU 2
Préparation des composés de formule (III)



Préparations	R ₅	R ₆	X = NO ₂ (IV), HCl RMN	X = NH ₂ (III) RMN
18	CH ₂ -NBt ₂	H	18.1 1,00-1,10 ppm : m : 6H ; 3,00-3,40 ppm : m : 6H ; 4,00-4,50 ppm : m : 2H ; 4,80-4,95 ppm : m : 1H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,65- 7,80 ppm : m : 2H	18.2 1,00 ppm : t : 6H ; 2,45- 2,65 ppm : m : 6H ; 3,80- 4,20 ppm : m : 3H ; 4,70 ppm : se : 2H ; 6,05-6,20 ppm : m : 2H ; 6,60 ppm : d : 1H
19		H	19.1 2,85 ppm : s : 3H ; 3,30- 3,80 ppm : m : 10H ; 4,15- 4,50 ppm : m : 2H ; 4,90- 5,10 ppm : m : 1H ; 7,15 ppm : d : 1H ; 7,75-7,90 ppm : m : 2H	19.2 2,15 ppm : s : 3H ; 2,30- 2,60 ppm : m : 10H ; 3,70-4,30 ppm : m : 3H ; 4,60 ppm : se : 2H ; 6,00- 6,10 ppm : m : 2H ; 6,50 ppm : d : 1H
20	H	CH ₂ -NBt ₂	20.1 1,20-1,30 ppm : m : 6H ; 3,15-3,60 ppm : m : 6H ; 4,10-4,60 ppm : m : 2H ; 5,05 ppm : te : 1H ; 7,15 ppm : d : 1H ; 7,75-7,90 ppm : m : 2H	20.2 0,90 ppm : t : 6H ; 2,40- 2,60 ppm : m : 6H ; 3,75- 4,25 ppm : m : 3H ; 4,60 ppm : se : 2H ; 5,95-6,10 ppm : m : 2H ; 6,50 ppm : d : 1H

Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le Tableau 3 ci-après qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Lorsqu'ils contiennent un carbone asymétrique, ces composés sont obtenus sous forme racémique.

EXEMPLE 1 : Composé N° 2

28

5-((7-(((*tert*-Butylamino)carbonyl)amino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1,3-benzodioxole-2-carboxylate de méthyle.

Un mélange de 0,97 g de composé de la Préparation 2.2 et 1,40 g du composé de la Préparation 1 est porté au reflux dans 15 mL de THF. Après 6 heures, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur silice avec AcOEt/toluène (2/3) puis rechromatographié avec CHCl₃/MeOH 98/2, on obtient 0,45 g de solide jaune identifié par spectrométrie de masse, MH⁺ = 583.

EXEMPLE 2 : Composé N° 4

Acide de 5-((7-(((*tert*-butylamino)carbonyl)amino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1,3-benzodioxole-2-carboxylique.

A 0,25 g de l'ester obtenu à l'Exemple ci-dessus dans 10 mL de méthanol, on ajoute 0,3 mL de soude 2N. Après 1 heure 10 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par AcOEt + H₂O et on amène à pH = 4 par HCl 1N. La phase organique est décantée, lavée par H₂O puis NaCl saturée, séchée et évaporée. Le résidu solide jaune est repris dans de l'éther, trituré, filtré et séché. On obtient 205 mg de produit identifié par spectrométrie de masse, MH⁺ = 569.

EXEMPLE 3 : Composé N° 3

5-((7-(((*tert*-Butylamino)carbonyl)amino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1,3-benzodioxole-2-carboxamide.

Un mélange de 0,62 g du composé de la Préparation 3.2 et 1,40 g de dérivé sulfone de la Préparation 1 est porté au reflux dans 20 mL de THF. Après 3 heures, le milieu réactionnel est concentré sous vide puis le résidu chromatographié sur silice avec CHCl₃/MeOH 97/3 v/v. On obtient 315 mg de solide jaune identifié par spectrométrie de masse, MH⁺ = 568.

EXEMPLE 4 : Composé N° 9

N-(*tert*-Butyl)-N'-(6-(2,6-dichlorophényl)-2-((2-hydroxyméthyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)urée.

A un mélange de 350 mg du composé de la Préparation 4.2 et 937 mg du composé de la Préparation 1 dans 15 mL d'EtOH, on ajoute 43 µl d'HCl concentré et chauffe à 55°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide puis le résidu chromatographié sur silice, on obtient 490 mg du solide jaune identifié par spectrométrie de masse, MH⁺ = 555.

EXEMPLE 5 : Composé N° 6

5-((7-(((*tert*-Butylamino)carbonyl)amino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1,3-benzodioxole-2-carbonitrile.

A 1,00 g du composé de la Préparation 1 et 450 mg du composé de la Préparation 9.2 dans 15 mL d'EtOH, on ajoute 50 µl d'HCl concentré et porte à léger reflux. Après 1 heure et demie, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice avec CHCl₃/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 465 mg de solide jaune identifié par spectrométrie de masse, MH⁺ = 550.

EXEMPLE 6 : Composé N° 12

N-(2-((Aminométhyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)amino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-N'-(*tert*-butyl)urée.

A 530 mg de dérivé nitrile de l'Exemple précédent dissous dans 25 mL de THF, on additionne à -10°C en 30 minutes, 1,9 mL de solution de LiAlH₄ 1M dans le THF. 15 minutes après la fin de l'addition, on ajoute 1,5 mL d'AcOEt puis 10 mL d'une solution saturée en NH₄Cl, puis on laisse remonter la température. Après dilution par AcOEt, on lave à l'eau puis par NaCl saturée. Après séchage, la phase organique est concentrée sous vide et le résidu chromatographié sur silice avec CHCl₃/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 165 mg de solide jaune identifié par spectrométrie de masse, MH⁺ = 554.

EXEMPLE 7 : Composé N° 19

2-((5-((7-(((*tert*-Butylamino)carbonyl)amino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1,3-benzodioxol-2-yl)carbonyl)hydrazine carboxylate de *tert*-butyle.

A 0,645 g de produit obtenu à la Préparation 1 et 0,63 g de produit obtenu à la Préparation 16.2 dans 25 mL d'éthanol, on ajoute 0,025 mL d'HCl concentré et agite 5 heures à 70°C. Le milieu réactionnel est évaporé et le résidu est repris dans CHCl₃ que l'on lave à l'eau, avec une solution NaHCO₃ saturée, à l'eau, par NaCl saturée, puis on sèche et évapore sous vide ; le résidu est chromatographié sur silice. On obtient 450 mg de solide jaune identifié par spectrométrie de masse, MH⁺ = 683.

EXEMPLE 8 : Composé N° 20

N-(*tert*-Butyl)-N'-(6-(2,6-dichlorophényl)-2-((2-hydrazinocarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)urée.

360 mg du composé de l'Exemple précédent sont agités 45 minutes dans un mélange de 4 mL de CH₂Cl₂ et de 14 mL de TFA ; le milieu réactionnel est évaporé sous vide ; le résidu est repris dans CHCl₃ que l'on lave par H₂O, Na₂CO₃ à 15 % dans l'eau, H₂O, une solution saturée de NaCl ; après séchage le chloroforme est évaporé sous vide puis le résidu trituré dans l'éther, filtré, séché. On obtient 225 mg de solide jaune, MH⁺ = 583.

EXEMPLE 9 : Composé N° 34

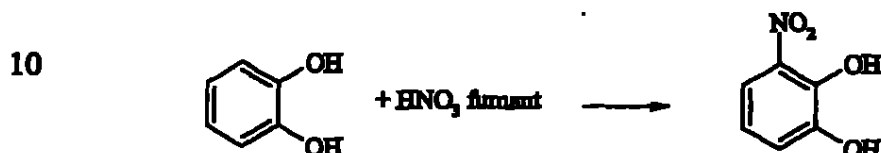
431 mg du composé N° 33, sont agités 30 minutes à température ambiante dans 5mL de DCM et 5mL de TFA. Après évaporation, le résidu est repris dans mélange chloroforme / eau et on amène à pH = 9 par ajout d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ 15 %. La phase organique est décantée, lavée à l'eau puis par une solution saturée en

NaCl, séchée et concentrée sous pression réduite. On recueille 116 mg d'un solide.

[M + H]⁺ ≈ 568

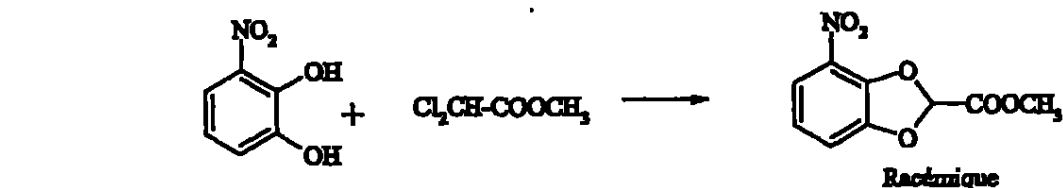
EXEMPLE 10 : Composé N°35

Etape 1 :



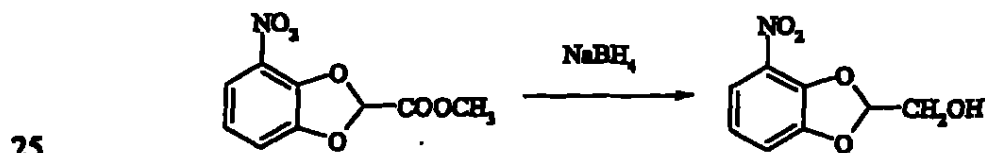
Etape réalisée selon le mode opératoire décrit dans J.Organometall. Chem. 1996, 507, 1-21.

Etape 2 :



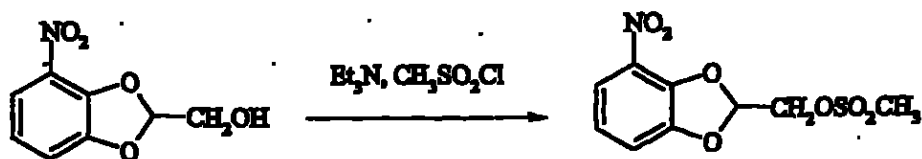
Etape réalisée selon J. Med. Chem. 1988, 31, 84-91.

Etape 3 :



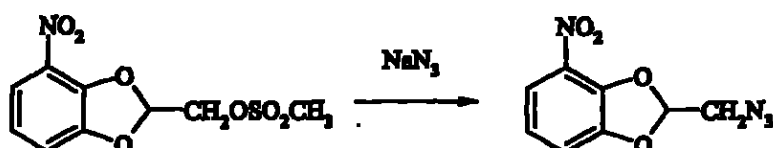
A 2,91 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 40 mL de méthanol, on ajoute à 8°C en 35 mn de 800 mg de borohydrure de sodium. Après 50 minutes, le milieu réactionnel est versé sur 150 mL eau/glace plus 400 mL d'acétate d'éthyle ; après 5 minutes d'agitation, décantation, lavages de la phase organique par une solution KHSO₄/K₂SO₄ 5%, eau, solution saturée en NaCl ; après séchage et évaporation de la phase organique un solide brun est isolé : m = 2,25 g.

Etape 4 :



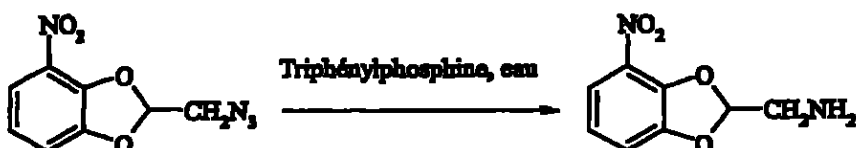
5 A 2,24 g de l'alcool précédent dans 60 mL de DCM, sont additionnés successivement 1,43 g de triéthylamine, puis en 25 minutes 1,67 g de chlorure de méthane sulfonyle. Après 45 minutes, le milieu réactionnel est dilué par 100 mL de DCM ; lavages 2 fois par de l'eau glacée et 1 fois par une solution saturée par NaCl, séchage et concentration sous vide de la phase organique. On obtient un solide marron m = 3,01 g.

Etape 5



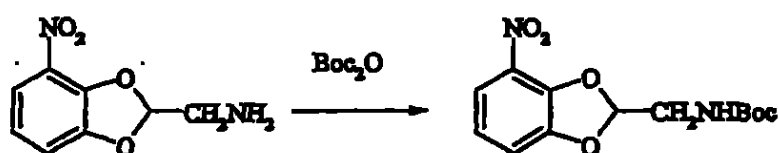
15 Un mélange de 3,0 g du produit obtenu à l'étape 4 et 1,82 g d'azoture de sodium est chauffé pendant 7h30 dans 20 mL de DMF à 65°C. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur 75 mL d'eau glacée et 300 mL d'éther. La phase organique est isolée, lavée plusieurs fois à l'eau puis par solution saturée de NaCl. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous vide pour donner un solide marron : m = 2,20 g.

Etape 6 :



25 A 2,19 g du produit obtenu à l'étape 5, dissous dans 50 mL d'acétate d'éthyle, sont ajoutés en 15 minutes 4,33 g de triphénylphosphine puis, après 10 minutes, 1,8 mL d'eau en 2 minutes. Le milieu réactionnel est agité pendant 1h40 à 60°C puis est dilué par 150 mL d'acétate d'éthyle. La solution ainsi obtenue est lavée 2 fois à l'eau, 1 fois par une solution saturée en NaCl, séchée, évaporée. Le résidu d'évaporation est dissous dans un mélange de 50 mL d'acétate d'éthyle et 50 mL d'éther éthylique et on extrait par 2 fois 50 mL de HCl 1N. Les phases aqueuses acides sont rassemblées et extraites par un mélange de 25 mL d'acétate d'éthyle et 25 mL d'éther éthylique puis mises en contact de 300 mL d'acétate d'éthyle et le pH est amené à 9 par NaOH 10N. Après décantation, la phase organique est lavée par de l'eau, une solution saturée en NaHCO₃, de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl. La phase organique résiduelle est séchée puis concentrée sous vide. On obtient une huile m = 1,40 g.

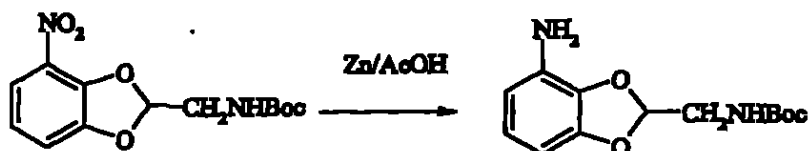
Etape 7 :



A 1,39 g de l'amine obtenue à l'étape 6 dans 35 mL de DCM, sont additionnés à 5°C 0,35 g de triéthylamine puis 1,75 g de Boc_2O sur une période de 10 minutes. Après 1 nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 150 mL de DCM, lavé par de l'eau, une solution $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 5%, de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl. Après séchage et évaporation du DCM, le solide obtenu est dissout dans le minimum d'éther éthylique puis de l'heptane est additionné jusqu'à précipitation totale. On obtient un solide : m = 1,90 g.

RMN : 1,30 ppm : s : 9H ; 3,40-3,55 ppm : mt : 2H ; 6,55 ppm : t : 1H ; 7,00 ppm : t : 1H ; 7,15-7,30 ppm : mt : 2H ; 7,55 ppm : d : 1H.

Etape 8 :



A 0,60 g du produit obtenu à l'étape 7 dans 25 mL de THF est additionné 1,96 g de zinc en poudre puis, à -3°C 2 mL AcOH sur une durée de 25 minutes. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. Après 1h15, le milieu réactionnel est filtré, le filtrat est dilué par 150 mL d'acétate d'éthyle et 30 mL d'eau, le pH est amené à 9 par ajout d'une solution de Na_2CO_3 15 %. Après décantation, la phase organique est isolée, lavée par une solution de NaHCO_3 saturée, de l'eau, puis par une solution de NaCl saturée. La phase organique est isolée, séchée, puis concentrée sous pression réduite. On recueille 0,53 g d'une huile jaune visqueuse. RMN : 1,35 ppm : s : 9H ; 3,30 ppm : mt : 2H ; 4,80 ppm : s : 2H ; 6,05 ppm : t : 1H ; 6,10-6,25 ppm : mt : 2H ; 6,50 ppm : t : 1H ; 7,10 ppm : t : 1H.

Etape 9 :

Couplage pour l'obtention du composé 35, dans les conditions standardisées telles que décrites précédemment.

EXEMPLE 11 : Composé N° 45

1,035 mL de DIPEA puis 0,675g d'acide formamidinylsulfonique ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{SO}_3\text{H}$) sont ajoutées à 1g du composé 12 dissous dans 15 mL de méthanol et 2 mL de DMF. Après une nuit d'agitation à 25°C, le milieu réactionnel est additionné

d'eau, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis est séché sous pression réduite. Le produit brut est flash-chromatographié sur gel de silice avec un gradient de 10 à 50% de MeOH dans DCM. On obtient 170mg de solide, salifié par une mole/mole de H_2SO_4 . MS : $MH^+ = 596$

5 **EXEMPLE 12 : Composé N°39**

Préparation 39.1

A 555 mg de composé 9 (exemple 4) dans 10 mL de DCM, sont ajoutés à 5°C, 0,11 mL de pyridine, puis en 15 minutes 0,20 mL d'anhydride triflique dilué dans 2 mL de DCM. Après 45 minutes, le milieu réactionnel est dilué par 50 mL de DCM, lavé
10 successivement par de l'eau glacée, de l'eau, une solution de $KHSO_4/K_2SO_4$ 5%, de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite. On recueille 593 mg de solide.

RMN ^1H : 1,40 ppm : s : 9H ; 4,65 ppm : se : 2H ; 6,50 ppm : t : 1H ; 6,90 ppm : d : 1H ; 7,40 ppm : de : 1H ; 7,50 – 7,70 ppm : m : 3H ; 8,00 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,20 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,15 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.

15 **Préparation 39.2**

A 579 mg de composé obtenu à l'étape 39.1 dans 10 mL de DCM est ajouté 0,17 mL de morpholine. Le milieu réactionnel est agité 3h30 à température ambiante, puis l'ensemble est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash-
20 chromatographie sur gel de silice avec un gradient de 0 à 20 % d'AcOEt dans le DCM. On collecte 300 mg de poudre jaune. MS : $MH^+ = 624$.

EXEMPLE 13 : Composés N°s 40-43

Les composés 40 à 43 sont préparés de la même manière que le composé 39 cité à l'exemple 12, en utilisant le composé obtenu à l'étape 39.1 et en remplaçant la
25 morpholine de l'étape 39.2 par, respectivement, de la *tert*-butylamine, de la 1-Boc-pipérazine ; de la cyclopropylamine ; de la *cis*-2,6-diméthylpipéridine.

EXEMPLE 14 : Composé N° 44

Le composé N° 44 est obtenu par déprotection du composé 41 obtenu à l'exemple 13 par la méthode décrite précédemment utilisant du TFA.

30 **EXEMPLE 15 : Composés N°s 46-48**

Le composé 12 est mis en réaction avec un acide sous forme activée, par exemple anhydride, chlorure d'acide, acide + agent de couplage, par exemple DCCl, BOP.

Ainsi, les composés 46 à 48 sont issus de la réaction entre le composé 12 et, respectivement, de l'anhydride acétique, du chlorure de benzoyle, et du chlorure de
35 cyclopropanecarbonyle.

EXEMPLE 16 : Composé N° 49

444 mg de composé 12 dans 12 mL d'acétonitrile sont refroidis à 5°C. 0,14 mL de triéthylamine sont ajoutés puis 0,075 mL de chlorure de méthanesulfonyle. Après 40 minutes d'agitation à 25°C, le milieu réactionnel est repris dans AcOEt. La phase organique est lavée par de l'eau, lavée par une solution saturée en NaCl, séchée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice avec un gradient de 0 à 5 % de méthanol dans le chloroforme. On obtient 220 mg de solide. MS : MH^+ = 632.

EXEMPLE 17 : Composé N° 50

A 284 mg du composé 4 (exemple 2) dans 5 mL de DMF sont ajoutés 40 mg de tertibutylamine, 71 mg de diisopropylamine et 176 mg de tétrafluoroborate de O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium (TBTU). Le milieu réactionnel est agité une heure à 25°C puis est dilué par AcOEt. La phase organique est lavée successivement par de l'eau, une solution saturée de $NaHCO_3$, de l'eau, puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée, évaporée sous pression réduite, et le résidu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice avec un gradient de 0 à 5% de méthanol dans DCM. On obtient 196 mg d'un solide jaune. MS : MH^+ = 624.

EXEMPLE 18 : Composés N° 51-54

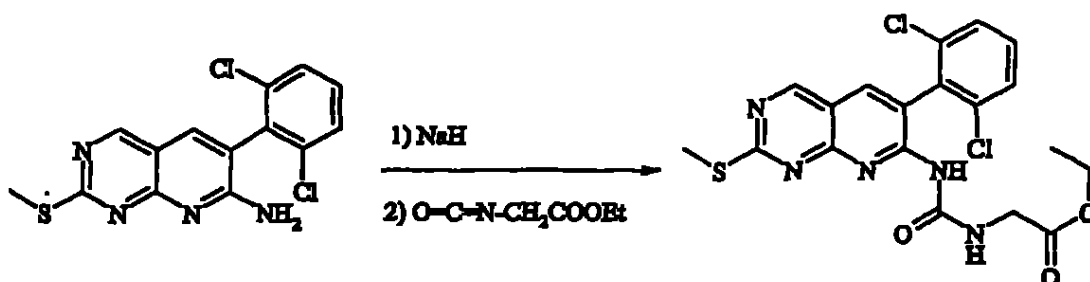
Les composés 51 à 54 sont préparés de la même manière que le composé 50 au départ du composé 4 en remplaçant la tertibutylamine par, respectivement, de la cyclopropylamine, de la pyrrolidine, de la N-isopropyl-méthylamine, et de la méthylamine.

EXEMPLE 19 : Composé N° 62

819 mg du composé décrit à la préparation 1 et 0,314 mg de D-amino-2,3-dihydro-benzo[b]furane, qui peut être préparé selon *Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica*, 1977, Vol. 12, 231-235, sont agités 3 heures à 70°C dans 25 mL d'alcool absolu contenant 0,02mL d'HCl concentré. Après refroidissement, le précipité est filtré, lavé par MeOH tiède puis par Et_2O . On recueille 637 mg d'un solide jaune fondant à 197°C. MS : MH^+ = 523

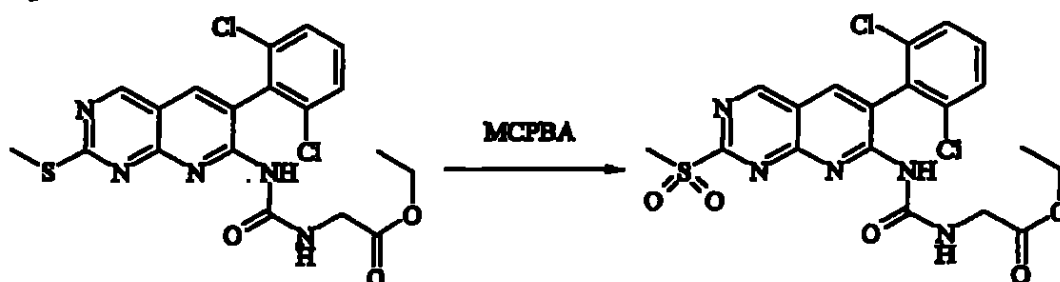
EXEMPLE 20 : Composé N° 69

Etape 1



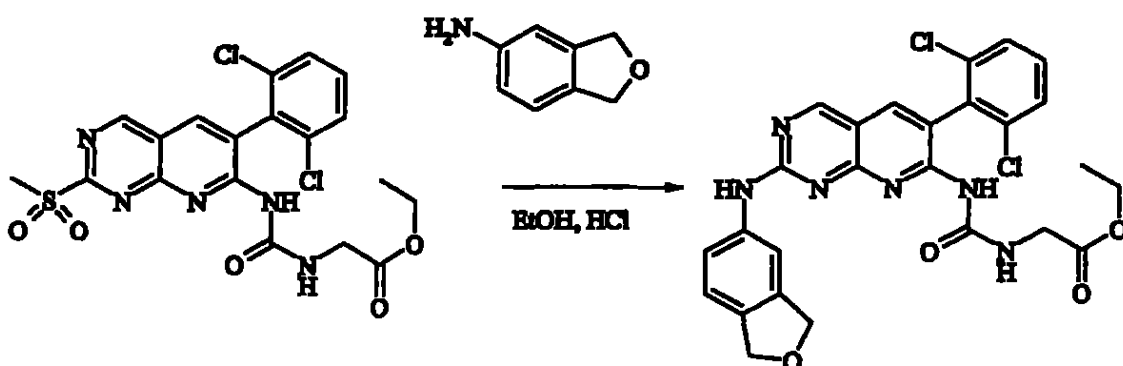
A 3,0 g du produit obtenu à l'étape 1.4 dans 25 mL de DMF sont ajoutés en 10 minutes 432 mg de NaH à 60 %. Après 30 minutes sous agitation, 1,40 g d'isocyanatoacétate d'éthyle sont ajoutés en 10 minutes, puis le milieu réactionnel est laissé 3h30 sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est extrait par AcOEt, lavé successivement par de l'eau, une solution de KHSO₄/K₂SO₄ 5%, de l'eau, et par une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée, concentrée sous vide et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant : CHCl₃/AcOEt 85/15 v/v pour obtenir 1,52 g du produit attendu.

Etape 2



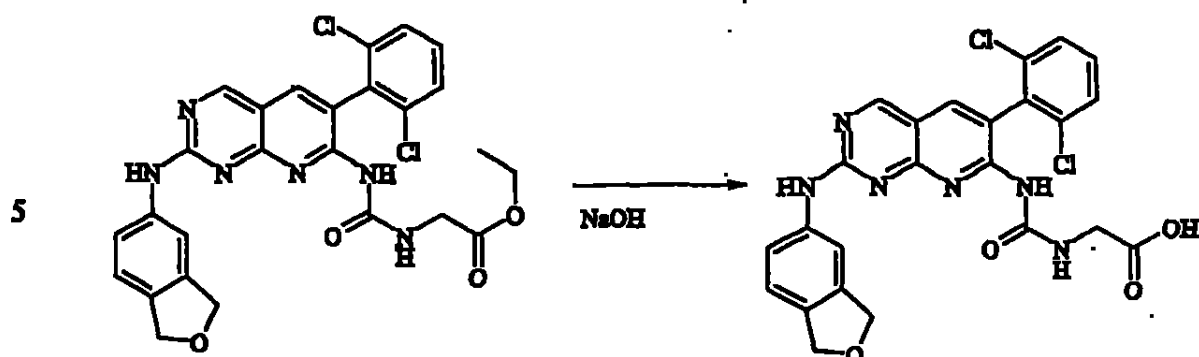
Le produit obtenu à l'étape 1 est oxydé par l'acide métachloroperbenzoïque (MCPBA) selon le procédé décrit à la préparation 1.6. On obtient 900 mg du produit attendu sous la forme d'un solide beige.

Etape 3



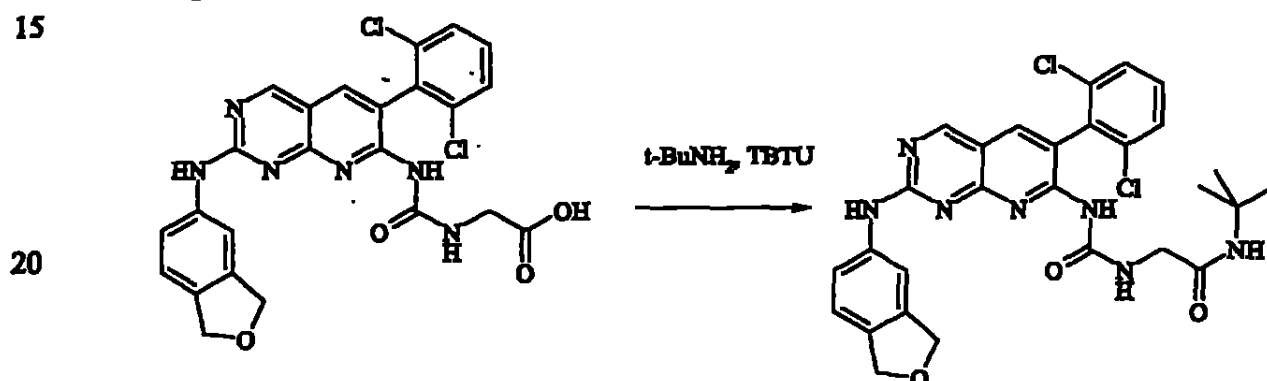
798 mg du produit de l'étape 2 et 295 mg de 1,3-dihydro-2-benzofuran-5-amine sont chauffés à 65°C pendant 6 heures en présence de 15 mL de EtOH et de 0,06 mL de HCl concentré. Le milieu réactionnel est dilué par CHCl₃ et de l'eau, puis on amène la phase aqueuse à pH = 9 par addition d'une solution saturée en NaHCO₃. Après décantation, la phase organique est isolée, lavée par de l'eau puis par une solution saturée en NaCl, séchée et concentrée sous pression réduite. Le produit est cristallisé dans AcOEt. On collecte 0,67 g d'un solide jaune.

Etape 4



10 0,66 g de l'ester obtenu à l'étape 3 dans 25 mL d'éthanol et 2 mL de DMF sont traités par 1,5 mL de NaOH 2N pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est dilué par CHCl_3 puis est amené à $\text{pH} = 4$ par HCl 1N et décanté. La phase organique est isolée, lavée à l'eau puis par une solution saturée en NaCl, séchée et concentrée sous pression réduite pour obtenir 0,61 g d'une poudre jaune.

15 Etape 5



25 105 mg du produit obtenu à l'étape 4, 16 mg de *tert*-butylamine, 28 mg de DIPEA (diisopropyléthylamine) et 70 mg de TBTU sont agités pendant 1h15 dans 2,5 mL de DMF. Le milieu réactionnel est ensuite extrait par CHCl_3 , la phase organique est lavée successivement par de l'eau, une solution de $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 5%, une solution saturée de NaCl, puis est séchée et évaporée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur silice, éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 94/6 v/v. On obtient 90 mg du produit attendu sous forme d'un solide jaune. MS : $\text{MH}^+ = 580$.

30 EXEMPLE 21 : Composés 31 et 32

Le composé 12, préparé à l'exemple 6, peut faire l'objet d'une séparation de ses énantiomères par chromatographie sur phase stationnaire chirale comme suit :

35

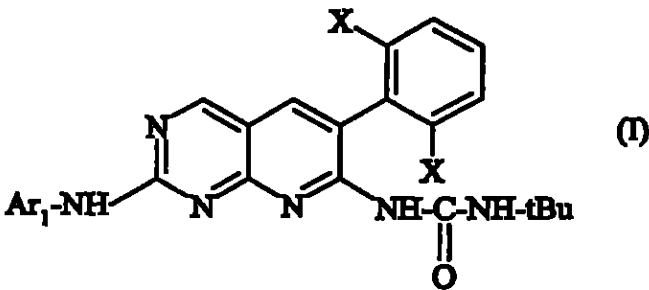
Technique	Berger Prep SFC
Détection	UV 230 nm
Phase stationnaire	Chiralpack AD-H 250 x 21 mm (5 μm)

Phase mobile	60% / 40% CO ₂ / (Ethanol + 0,5% isopropylamine)
Débit	50 mL/min
Pression	100 bar
Nombre d'injections	Stacking 350 injections de 28 mg

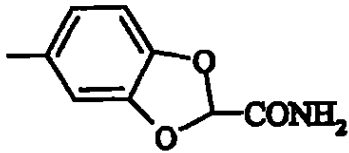
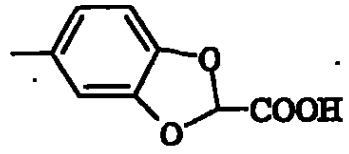
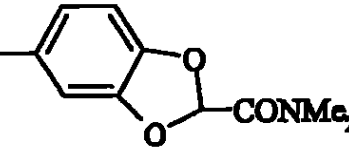
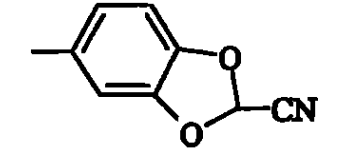
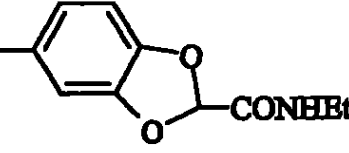
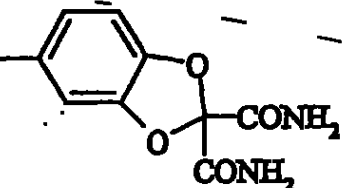
A partir de 10 g de mélange racémique, après séparation, on obtient 4,147 g de l'énantiomère dextrogyre (composé 31) et 4,077 g de l'énantiomère lévogyre (composé 32).

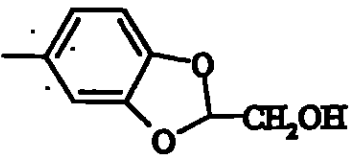
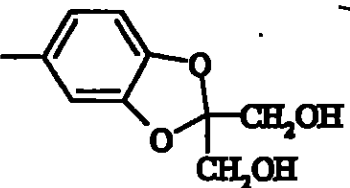
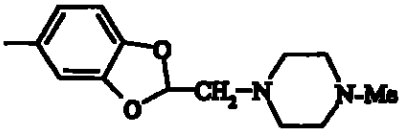
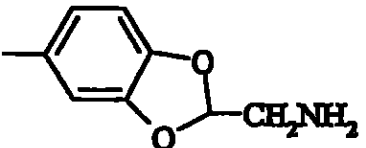
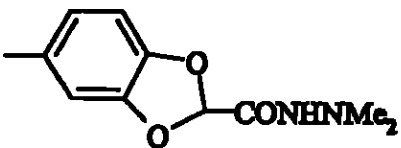
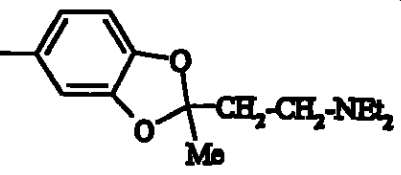
Les tableaux 3 et 4 qui suivent, illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples selon l'invention. Dans ces tableaux, Me, Et, iPr et tBu représentant respectivement les groupes méthyle, éthyle, isopropyle et *tert*-butyle et Boc représente le groupe *tert*-butoxycarbonyle. Sauf indication contraire, les produits comprenant un carbone asymétrique sont obtenus sous forme racémique.

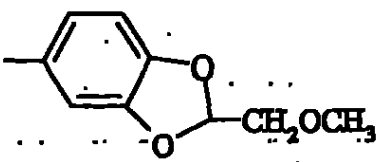
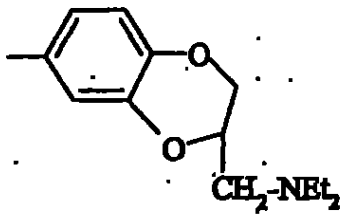
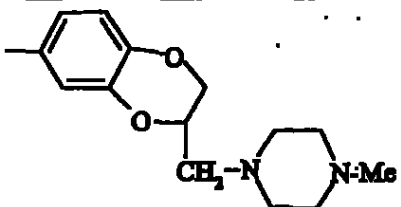
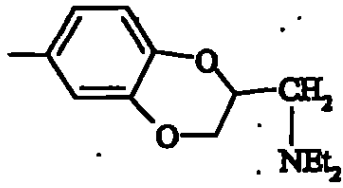
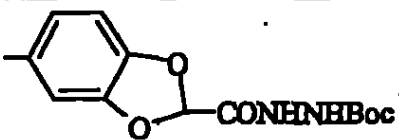
TABLERAU 3

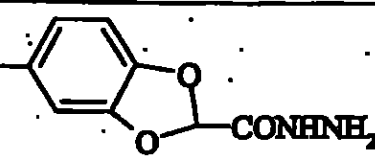
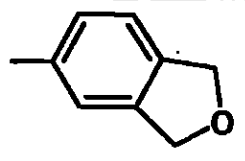
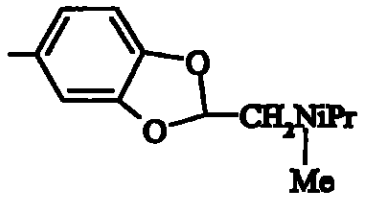
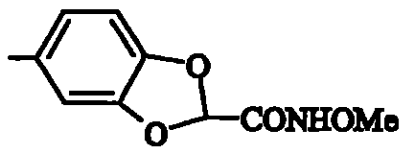
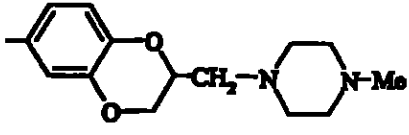


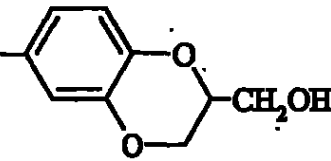
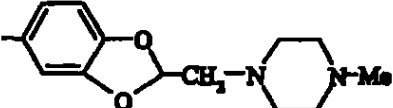
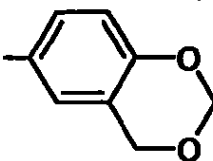
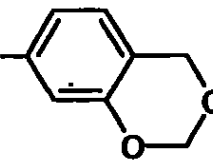
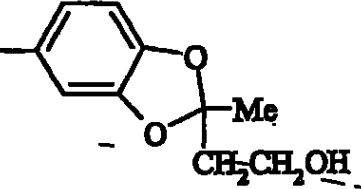
Composés	Ar ₁	X	Caractérisation RMN
1		Cl	0,90 ppm : t : 6H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 2,55 ppm : qd : 4H ; 2,80 ppm : de : 2H ; 6,15 ppm : t : 1H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 7,20 ppm : de : 1H ; 7,40-7,65 ppm : m : 3H ; 7,95 ppm : sc : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,05 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
2		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,75 ppm : s : 3H ; 6,65 ppm : s : 1H ; 6,90 ppm : d : 1H ; 7,25-7,65 ppm : m : 4H ; 8,00 ppm : sc : 2H ; 8,20 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,15 ppm : s : 1H ; 10,65 : s : 1H.

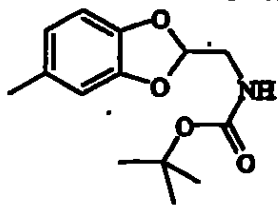
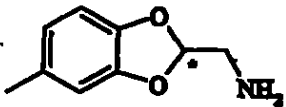
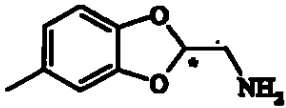
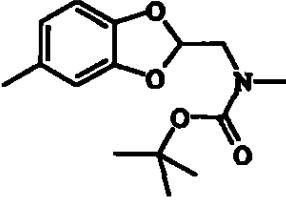
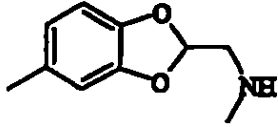
3		Cl	1,35 ppm : s : 9H ; 6,20 ppm : s : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,25-8,05 ppm : m : 9H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,55 ppm : s : 1H.
4		Cl	1,45 ppm : s : 9H ; 6,60 ppm : s : 1H ; 7,00 ppm : d : 1H ; 7,40-7,75 ppm : m : 4H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 8,25 ppm : s : 1H ; 9,15 ppm : s : 1H ; 10,20 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H ; 14 ppm : s : 1H
5		Cl	1,45 ppm : s : 9H ; 2,95 ppm : s : 3H ; 3,15 ppm : s : 3H ; 6,90 ppm : d : 1H ; 7,05 ppm : s : 1H ; 7,35 ppm : de : 1H ; 7,50-7,75 ppm : m : 3H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 8,20 ppm : s : 1H ; 9,15 ppm : s : 1H ; 10,20 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
6		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,35-7,65 ppm : m : 5H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,20 ppm : s : 1H ; 8,30 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,25 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H.
7		Cl	1,05 ppm : t : 3H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 3,10 ppm : qt : 2H ; 6,30 ppm : s : 1H ; 6,90 ppm : d : 1H ; 7,30-7,65 ppm : m : 4H ; 7,85 ppm : s : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 8,55 ppm : t : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
8		Cl	1,45 ppm : s : 9H ; 6,85 ppm : d : 1H ; 7,50-7,90 ppm : m : 9H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.

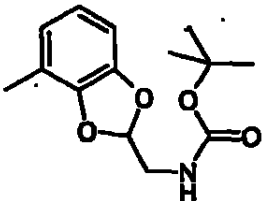
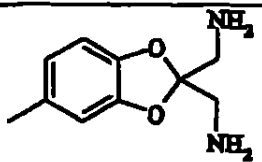
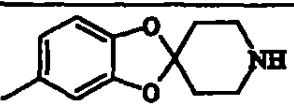
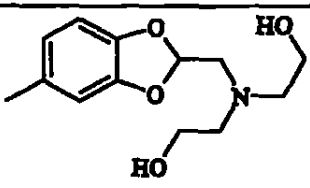
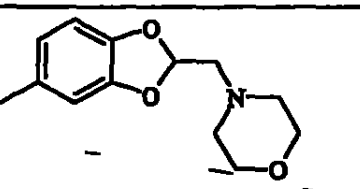
9		Cl	1,50 ppm : s : 9H ; 3,80 ppm : m : 2H ; 5,35 ppm : t : 1H ; 6,25 ppm : t : 1H ; 6,85 ppm : d : 1H ; 7,40-8,25 ppm : m : 7H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,15 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H.
10		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,60 ppm : d : 4H ; 5,15 ppm : t : 2H ; 6,60 ppm : d : 1H ; 7,30-7,60 ppm : m : 5H ; 7,95 ppm : s : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 9,95 ppm : s : 1H ; 10,55 ppm : s : 1H.
11	 2 HCl	Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 2,80 ppm : s : 3H ; 3,20-3,70 ppm : m : 10H ; 6,65 ppm : te : 1H ; 6,95 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : de : 1H ; 7,50-7,75 ppm : m : 3H ; 7,95 ppm : se : 1H ; 8,25 ppm : s : 1H ; 9,15 ppm : s : 1H ; 10,40 ppm : se : 2H ; 11,50 ppm : se : 1H.
12		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 1,55 ppm : se : 2H ; 2,90 ppm : d : 2H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45-7,70 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
13		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 2,45 ppm : s : 6H ; 6,20 ppm : s : 1H ; 6,80-6,95 ppm : m : 2H ; 7,30-7,70 ppm : m : 4H ; 7,85-8,15 ppm : m : 3H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
14		Cl	0,95 ppm : t : 6H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 1,60 ppm : s : 3H ; 1,95-2,05 ppm : m : 2H ; 2,35-2,70 ppm : m : 6H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 7,20 ppm : de : 1H ; 7,40-7,70 ppm : m : 3H ; 7,90 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 9,00

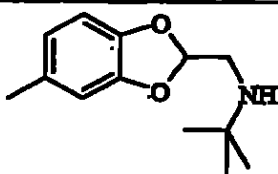
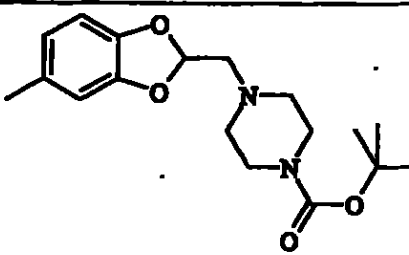
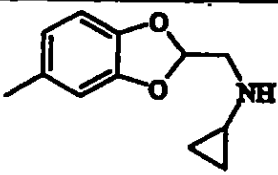
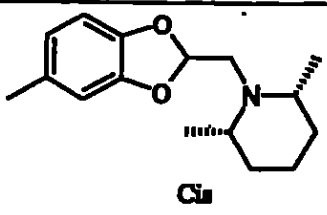
			ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
5	15		Cl 1,40 ppm : s : 9H ; 3,40 ppm : s : 3H ; 3,65 ppm : d : 2H ; 6,30 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : dd : 1H ; 7,45-7,60 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : s : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
10	16		Cl 0,85 ppm : t : 6H ; 1,35 ppm : s : 9H ; 2,40-2,60 ppm : m : 6H ; 3,80-4,20 ppm : m : 3H ; 6,65 ppm : d : 1H ; 7,15 ppm : de : 1H ; 7,40-7,60 ppm : m : 3H ; 7,80 ppm : se : 1H ; 7,95 ppm : s : 1H ; 8,00 ppm : se : 1H ; 8,95 ppm : s : 1H ; 9,95 ppm : s : 1H ; 10,50 ppm : s : 1H.
15	17		Cl 1,50 ppm : s : 9H ; 2,20 ppm : s : 3H ; 2,40-2,60 ppm : m : 10H ; 3,90-4,40 ppm : m : 3H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : de : 1H ; 7,55-7,75 ppm : m : 3H ; 8,00 ppm : se : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 8,20 ppm : s : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
20	18		Cl 0,95 ppm : t : 6H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 2,40-2,70 ppm : m : 6H ; 3,90-4,35 ppm : m : 3H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,35-7,65 ppm : m : 4H ; 7,90 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
25	19		Cl 1,40 ppm : s : 9H ; 1,45 ppm : s : 9H ; 6,45 ppm : s : 1H ; 6,85 ppm : s : 1H ; 7,40-7,70 ppm : m : 4H ; 7,90 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 8,90 ppm : se : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,40 ppm : s : 1H ;
30			
35			

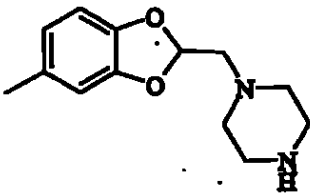
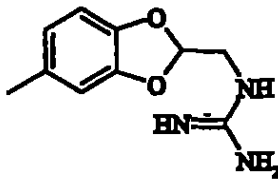
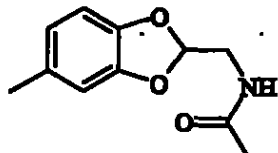
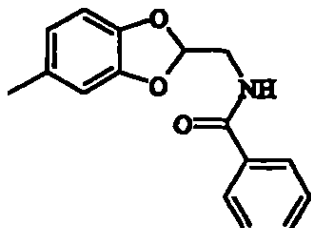
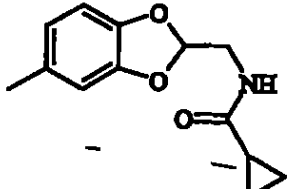
			10,70 ppm : s : 1H.
20		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 4,50 ppm : se : 2H ; 6,45 ppm : s : 1H ; 6,60 ppm : d : 1H ; 7,30-7,70 ppm : m : 4H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 9,80 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
21		Cl	1,45 ppm : s : 9H ; 5,00 ppm : s : 4H ; 7,25 ppm : d : 1H ; 7,45-7,75 ppm : m : 4H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 8,35 ppm : se : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : se : 1H ; 10,70 ppm : se : 1H.
22		Cl	0,95 ppm : d : 6H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 2,25 ppm : s : 3H ; 2,70-2,85 ppm : m : 3H ; 6,20 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,45-7,65 ppm : m : 3H ; 7,95 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : se : 1H ; 10,70 ppm : se : 1H.
23		Cl	1,45 ppm : s : 9H ; 3,60 ppm : s : 3H ; 6,35 ppm : s : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,35-7,65 ppm : m : 4H ; 7,90 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : se : 1H ; 10,60 ppm : se : 1H ; 11,90 ppm : se : 1H.
24		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 2,20-2,60 ppm : m : 13H ; 3,80-4,30 ppm : m : 3H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45-7,70 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,05 ppm : se : 1H ; 10,70 ppm : se : 1H.

25		Cl	1,45 ppm : s : 9H ; 3,55-3,65 ppm : m : 2H ; 3,90-4,30 ppm : m : 3H ; 5,05 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : dd : 1H ; 7,45-7,70 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : se : 1H ; 10,70 ppm : se : 1H.
26		Me	1,40 ppm : s : 9H ; 2,00 ppm : s : 6H ; 2,20 ppm : s : 3H ; 2,40-2,75 ppm : m : 10H ; 6,25 ppm : t : 1H ; 6,45 ppm : s : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,15-7,40 ppm : m : 4H ; 7,95 ppm : s : 1H ; 8,05 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : se : 1H ; 10,50 ppm : se : 1H.
27		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 4,80 ppm : s : 2H ; 5,25 ppm : s : 2H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 7,45-7,70 ppm : m : 4H ; 7,90-8,10 ppm : m : 3H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : se : 1H ; 10,50 ppm : se : 1H.
28		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 4,80 ppm : s : 2H ; 5,25 ppm : s : 2H ; 6,90 ppm : d : 1H ; 7,40-7,70 ppm : m : 4H ; 7,90 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,20 ppm : se : 1H ; 10,70 ppm : se : 1H.
29		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 1,60 ppm : s : 3H ; 2,05 ppm : t : 2H ; 3,60 ppm : t : 2H ; 3,60 ppm : se : 1H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 7,20 ppm : de : 1H ; 7,40-7,70 ppm : m : 3H ; 7,80 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,20 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : se : 1H ; 10,70 ppm : se : 1H.

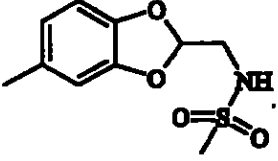
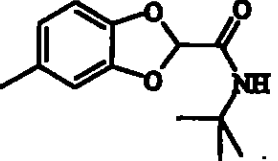
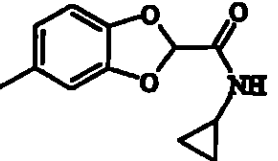
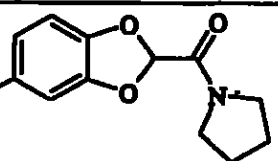
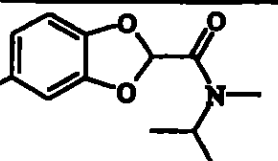
30		Cl	1,30 ppm : s : 9H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 3,30 ppm – 3,40 ppm : mt : 2H ; 6,15 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,15 ppm : t : 1H ; 7,35 ppm : de : 1H ; 7,45-7,65 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,05 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
31	 Dextrogyre: $[\alpha]_D = +67,6^\circ$, (C=0,5; MeOH)	Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 1,55 ppm : se : 2H ; 2,90 ppm : d : 2H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45-7,70 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
32	 Lévoogyre: $[\alpha]_D = -67,5^\circ$ (C=0,5; MeOH)	Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 1,55 ppm : se : 2H ; 2,90 ppm : d : 2H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45-7,70 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
33		Cl	1,35 ppm : s : 9H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 2,85 ppm : se : 3H ; 3,60 ppm : d : 2H ; 6,30 ppm : t : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45-7,70 ppm : m : 3H ; 8,00 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
34		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 1,80 ppm : se : 1H ; 2,30 ppm : s : 3H ; 2,85 ppm : d : 2H ; 6,20 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : dd : 1H ; 7,45-7,65 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s :

			1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H
5	35		Cl 1,35 ppm : s : 9H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 3,25 ppm - 3,40 ppm : m : 2H ; 6,25 ppm : t : 1H ; 6,65 ppm - 6,80 ppm : mt : 2H ; 7,10 ppm : t : 1H ; 7,50 ppm - 7,65 ppm : m : 4H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H ; 10,40 ppm : s : 1H
10	36		Cl 1,40 - 1,60 ppm : m + s : 13H ; 2,90 ppm : s : 4H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,60 ppm : se : 4H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,20 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H
15	37		Cl LC/MS : MH ⁺ = 594
20	38		Cl 1,45 ppm : s : 9H ; 2,70 ppm : t : 4H ; 3,00 ppm : d : 2H ; 3,45 ppm : qd : 4H ; 4,35 ppm : t : 2H ; 6,20 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : d : 1H ; 7,50 ppm - 7,70 ppm : m : 3H ; 7,90 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H
25	39		Cl 1,40 ppm : s : 9H ; 2,60 ppm : te : 4H ; 2,80 ppm : te : 2H ; 3,55 ppm : t : 4H ; 6,30 ppm : t : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,70 ppm : m : 3H ; 8,00 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H

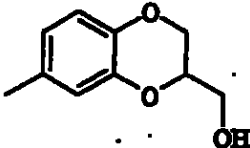
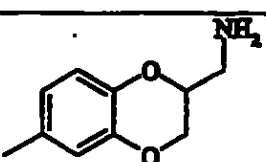
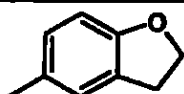
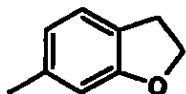
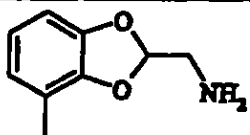
40		Cl	1,00 ppm : s : 9H ; 1,45 ppm : s : 9H ; 2,90 ppm : d : 2H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,40 ppm - 7,65 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
41		Cl	1,35 ppm : s : 9H ; 1,45 ppm : s : 9H ; 2,45 ppm - 2,60 ppm : mt : 4H ; 2,85 : te : 2H ; 3,25 - 3,35 ppm : mt : 4H ; 6,30 ppm : t : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,70 ppm : m : 3H ; 8,05 ppm : s : 2H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
42		Cl	0,20 ppm : mt : 2H ; 0,35 ppm : mt : 2H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 2,20 ppm : mt : 1H ; 2,35 ppm : se : 1H ; 2,95 ppm : d : 2H ; 6,20 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,60 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
43		Cl	1,05 ppm : s : 3H ; 1,10 ppm : s : 3H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 1,10 - 1,60 ppm : m : 6H ; 2,45 - 2,65 ppm : m : 2H ; 3,00 ppm : d : 2H ; 6,15 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,65 ppm : m : 3H ; 7,95 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,05 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.

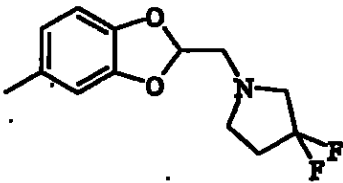
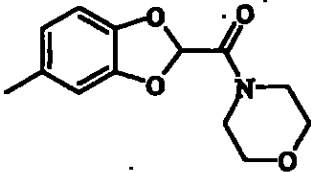
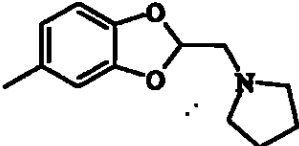
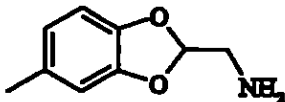
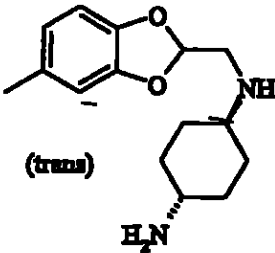
44		Cl	(DMSO + TFA) 1,30 ppm : s : 9H ; 3,40 – 3,90 ppm : m : 10H ; 6,75 ppm : t : 1H ; 6,95 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,55 ppm – 7,75 ppm : m : 4H ; 8,55 ppm : se : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H.
45		Cl	(DMSO + TFA) 1,35 ppm : s : 9H ; 3,75 ppm : d : 2H ; 6,35 ppm : t : 1H ; 6,90 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm – 7,75 ppm : m : 4H ; 8,40 ppm : s : 1H ; 9,25 ppm : s : 1H.
46		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 1,80 ppm : s : 3H ; 3,50 ppm : de : 2H ; 6,15 ppm : t : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm – 7,65 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 8,20 ppm : t : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
47		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,70 ppm : te : 2H ; 6,35 ppm : t : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,35 ppm – 7,70 ppm : m : 6H ; 7,85 ppm : d : 2H ; 8,00 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 8,80 ppm : t : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
48		Cl	0,60 – 0,75 ppm : m : 4H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 1,60 ppm : mt : 1H ; 3,55 ppm : mt : 2H ; 6,20 ppm : t : 1H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : se : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 8,40 ppm : t : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,05 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.

32

49		Cl	1,45 ppm : s : 9H ; 2,95 ppm : s : 3H ; 3,40 ppm : mt : 2H ; 6,25 ppm : t : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,40 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,65 ppm : m : 4H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
50		Cl	1,25 ppm : s : 9H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 6,25 ppm : s : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,65 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 2H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H.
51		Cl	0,40 - 0,70 ppm : mt : 4H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 2,70 ppm : mt : 1H ; 6,30 ppm : s : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,40 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,65 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 8,60 ppm : d : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
52		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 1,70 - 1,95 ppm : m : 4H ; 3,35 ppm : t : 2H ; 3,60 ppm : t : 2H ; 6,75 ppm : s : 1H ; 6,85 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,65 ppm : m : 3H ; 8,00 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
53		Cl	1,05 ppm : d : 3H ; 1,20 ppm : d : 3H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 2,70 ppm et 2,90 ppm : 2s : 3H ; 4,20 - 4,60 ppm : m : 1H ; 6,80 - 7,05 ppm : mt : 2H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,65 ppm : m : 3H ; 8,00 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se

			: 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,15 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
5	54		Cl 1,40 ppm : s : 9H ; 2,65 ppm : d : 3H ; 6,35 ppm : s : 1H ; 6,85 ppm : d : 1H ; 7,40 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,65 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 8,50 ppm : qd : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
10	55		Cl 1,35 ppm : s : 9H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 1,60 ppm : s : 3H ; 2,65 ppm : t : 2H ; 3,00 - 3,20 ppm : mt : 2H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 6,80 ppm : t : 1H ; 7,20 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,70 ppm : m : 3H ; 7,80 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 2H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
15	56		Cl 1,40 ppm : s : 9H ; 1,60 ppm : s : 3H ; 2,00 ppm : t : 2H ; 2,70 ppm : t : 2H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 7,20 ppm : de : 1H ; 7,50 ppm - 7,70 ppm : m : 4H ; 7,80 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
20	57		Cl 1,35 ppm : s : 9H ; 1,45 ppm : s : 9H ; 2,00 ppm : qd : 2H ; 3,10 : qd : 2H ; 6,20 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 6,95 ppm : t : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,65 ppm : m : 3H ; 7,90 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
25	58		Cl (DMSO + TFA) 1,25 ppm : s : 9H ; 2,20 ppm : qd : 2H ; 3,00 ppm : t : 2H ; 6,30 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,50 - 7,70 ppm : m : 4H ; 8,50 ppm : s : 1H ; 9,15 ppm : s : 1H.
30			
35			

59		Cl	1,45 ppm : s : 9H ; 3,50 – 4,35 ppm : m : 5H ; 5,05 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,70 ppm : m : 3H ; 7,90 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
60		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 2,70 – 2,85 ppm : m : 2H ; 3,90 – 4,05 ppm : m : 2H ; 4,35 ppm : d : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,70 ppm : m : 4H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
61		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,15 ppm : t : 2H ; 4,50 ppm : t : 2H ; 6,65 ppm : d : 1H ; 7,45 ppm - 7,65 ppm : m : 4H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,05 ppm : se : 1H ; 8,30 ppm : se : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
62		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,10 ppm : t : 2H ; 4,50 ppm : t : 2H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : dd : 1H ; 7,45 ppm - 7,70 ppm : m : 3H ; 7,75 ppm : s : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
63		Cl	1,35 ppm : s : 9H ; 1,40 - 1,75 ppm : m : 2H ; 2,90 ppm : d : 2H ; 6,15 ppm : t : 1H ; 6,60 ppm - 6,80 ppm : mt : 2H ; 7,40 ppm - 7,65 ppm : mt : 4H ; 8,05 ppm : s : 2H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 9,35 ppm : s : 1H ; 10,45 ppm : s : 1H.

5	64		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 2,10 – 2,35 ppm : mt : 2H ; 2,80 ppm – 3,15 ppm : m : 6H ; 6,30 ppm : t : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,70 ppm : m : 3H ; 8,05 ppm : s : 2H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
10	65		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 3,40 – 3,70 ppm : m : 8H ; 6,85 ppm : d : 1H ; 7,00 ppm : s : 1H ; 7,30 ppm : dd : 1H ; 7,45 ppm - 7,70 ppm : m : 3H ; 8,05 ppm : s : 2H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
15	66		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 1,60 – 1,75 ppm : m : 4H ; 2,50 ppm – 2,65 ppm : m : 4H ; 2,75 ppm – 3,00 ppm : mt : 2H ; 6,25 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm - 7,70 ppm : m : 3H ; 7,95 ppm : s : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
20	67		Br	1,40 ppm : s : 9H ; 1,60 ppm : se : 2H ; 2,90 ppm : d : 2H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,20 ppm – 7,40 ppm : m : 2H ; 7,70 ppm - 7,85 ppm : d : 4H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,05 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
25	68		Cl	0,95 ppm : t : 4H ; 1,35 ppm : s : 9H ; 1,60 – 1,80 ppm : m : 4H ; 2,25 ppm – 2,45 ppm : m : 2H ; 2,85 ppm : d : 2H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : d : 1H ; 7,40 ppm - 7,60 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H.
30				
35				

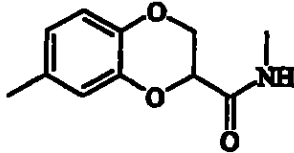
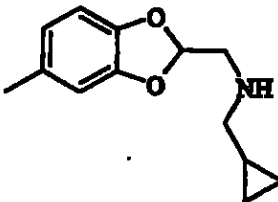
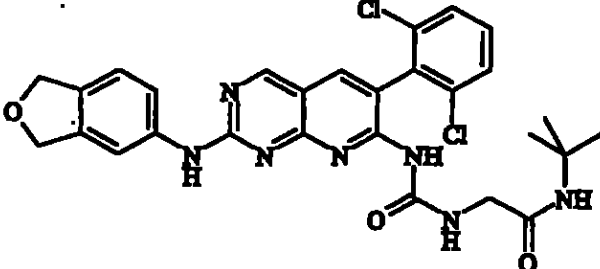
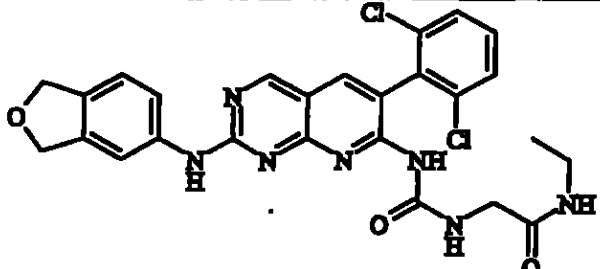
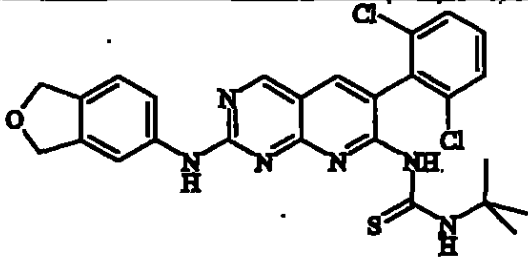
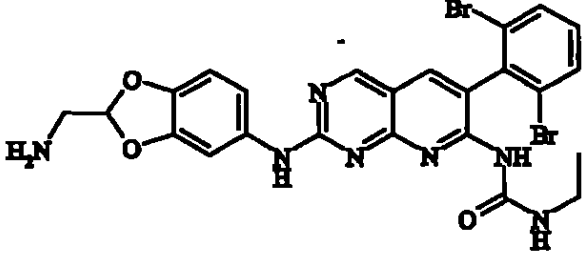
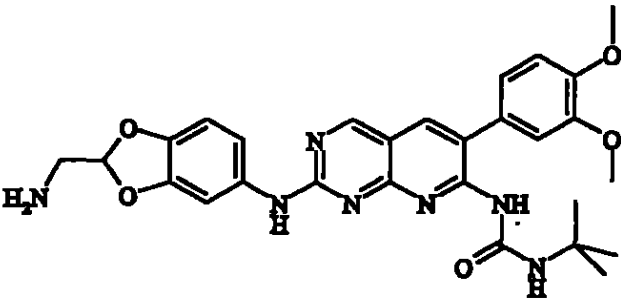
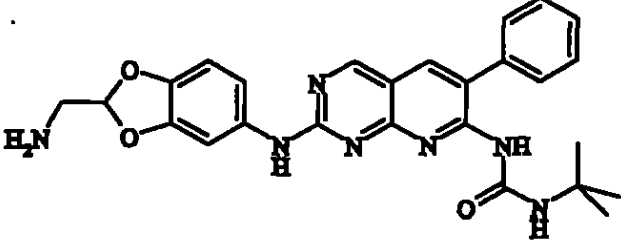
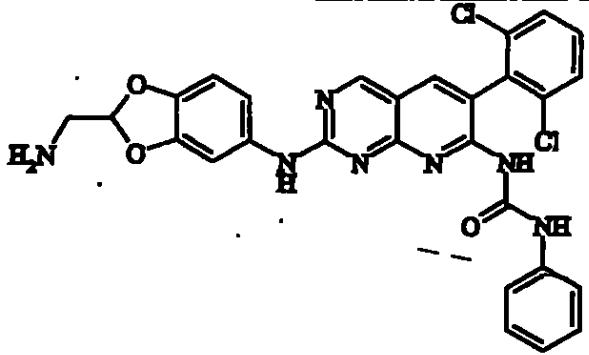
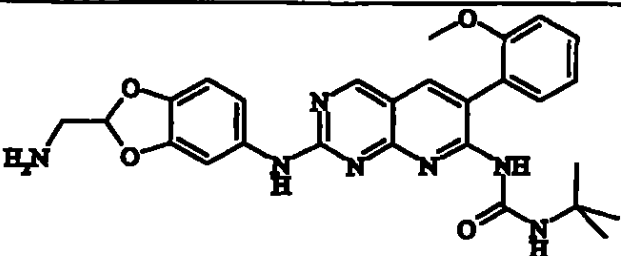
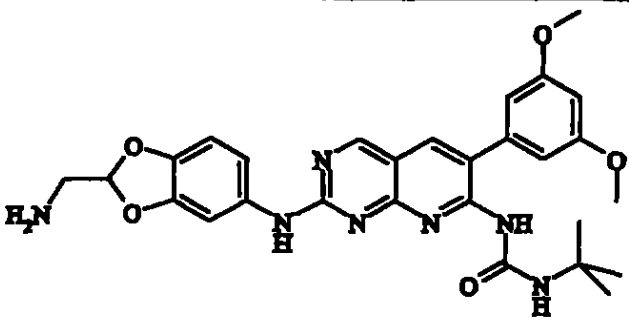
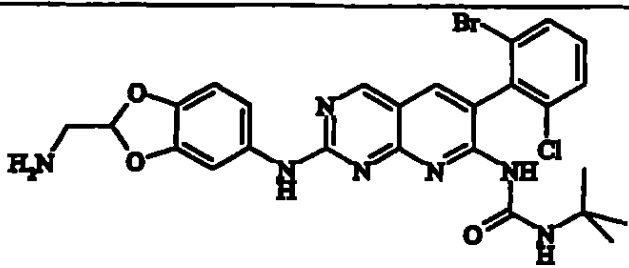
80		Cl	1,40 ppm : s : 9H ; 2,65 ppm : d : 3H ; 4,10 - 4,35 ppm : mt : 2H ; 4,65 - 4,75 ppm : mt : 1H ; 6,80 ppm : d : 1H ; 7,35 ppm : dd : 1H ; 7,45 - 7,70 ppm : mt : 3H ; 8,00 - 8,15 ppm : m : 4H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
81		Cl	0,00 - 0,10 ppm : m : 2H ; 0,30 - 0,40 ppm : m : 2H ; 0,80 - 0,90 ppm : m : 1H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 1,85 ppm : se : 1H ; 2,40 - 2,50 ppm : m : 2H ; 2,95 ppm : d : 2H ; 6,20 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,45 - 7,70 ppm : m : 3H ; 7,90 ppm : s : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,20 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,05 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.

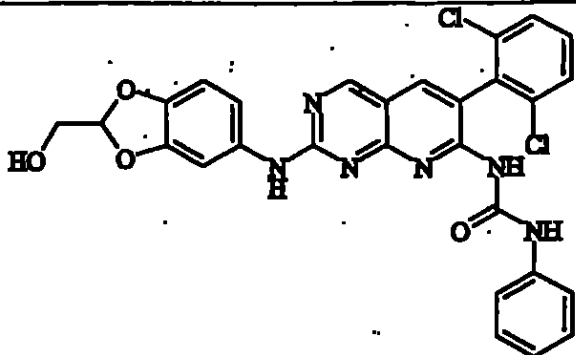
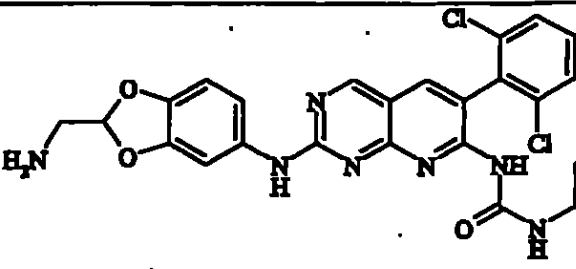
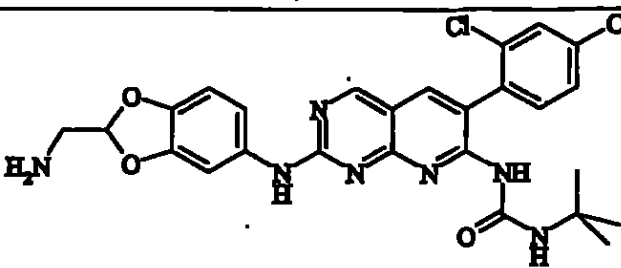
TABLEAU 4

20	Composés	Structure	Caractérisation RMN
25	69		1,30 ppm : s : 9H ; 3,90 d : 2H ; 5,00 ppm : d : 4H ; 7,25 ppm : d : 1H ; 7,40 ppm - 7,65 ppm : m : 4H ; 7,90 ppm : d : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 8,50 ppm : s : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,25 ppm : s : 1H.
30	70		1,00 ppm : mt : 3H ; 3,10 ppm : qt : 2H ; 3,90 d : 2H ; 5,00 ppm : d : 4H ; 7,25 ppm : d : 1H ; 7,40 ppm - 7,65 ppm : m : 3H ; 7,75 ppm : d : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 8,25 ppm : s : 1H ; 8,60 ppm : s : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,20 ppm : s : 1H ; 10,30 ppm : s : 1H.
35			

5	71		1,65 ppm : s : 9H ; 5,00 ppm : s : 4H ; 7,20 ppm : d : 1H ; 7,50 ppm - 7,70 ppm : m : 5H ; 8,25 ppm : s : 1H ; 8,30 ppm : s : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H ; 10,40 ppm : s : 1H ; 12,80 ppm : s : 1H.
10	72		(DMSO + TFA) 1,10 ppm : t : 3H ; 3,20 ppm : qd : 2H ; 3,45 ppm : d : 2H ; 6,45 ppm : t : 1H ; 7,00 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : de : 1H ; 7,45 ppm : t : 1H ; 7,70 ppm : se : 1H ; 7,85 ppm : s : 1H ; 7,90 ppm : s : 1H ; 8,50 ppm : s : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H.
15	73		1,40 ppm : s : 9H ; 1,60 - 1,80 ppm : se : 2H ; 2,95 ppm : d : 2H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 3,85 ppm : s : 3H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 6,95 ppm - 7,35 ppm : m : 5H ; 7,80 ppm : s : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 9,95 ppm : s : 1H ; 10,55 ppm : s : 1H.
20	74		1,40 ppm : s : 9H ; 1,50 - 1,70 ppm : se : 2H ; 2,90 ppm : d : 2H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,10 ppm : se : 1H ; 7,30 ppm : d : 1H ; 7,50 ppm : se : 5H ; 7,85 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 9,95 ppm : s : 1H ; 10,50 ppm : s : 1H.
25			
30			

5	75		1,30 ppm – 1,80 ppm : se : 2H ; 3,00 ppm: d : 2H ; 6,20 ppm : t : 1H ; 6,85 ppm : d : 1H ; 7,10 ppm : t : 1H ; 7,20 ppm: d : 1H ; 7,40 ppm : t : 2H ; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m : 6H ; 8,10 ppm : s : 2H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,15 ppm : s : 1H ; 13,20 ppm : s : 1H.
10	76		1,40 ppm : s : 9H ; 1,50 – 1,65 ppm : se : 2H ; 2,90 ppm: d : 2H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 2H ; 7,10 ppm – 7,40 ppm : m : 4H ; 7,50 ppm: t : 1H ; 7,85 ppm : s : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,50 ppm : s : 1H.
20	77		1,40 ppm : s : 9H ; 1,50 – 1,65 ppm : s : 2H ; 2,90 ppm: d : 2H ; 3,80 ppm : s : 6H ; 6,10 ppm : t : 1H ; 6,60 ppm : s : 3H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,20 ppm – 7,35 ppm: mt : 2H ; 7,80 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,50 ppm : s : 1H.
25	78		1,35 ppm : s : 9H ; 1,50 – 1,70 ppm : se : 2H ; 2,85 ppm: d : 2H ; 6,05 ppm : t : 1H ; 6,70 ppm : d : 1H ; 7,20 ppm – 7,80 ppm: mt : 5H ; 7,95 ppm : se : 1H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.

A1

5	79		LC/MS : $MH^+ = 575$
10	82		(DMSO + TFA) 1,05 ppm : t : 3H ; 3,20 ppm : qd : 2H ; 3,40 ppm : d : 2H ; 6,45 ppm : t : 1H ; 6,95 ppm : d : 1H ; 7,20 ppm : de : 1H ; 7,50 - 7,75 ppm : m : 4H ; 8,55 ppm : s : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H.
15	83		1,40 ppm : s : 9H ; 1,60 ppm : se : 2H ; 2,90 ppm : d : 2H ; 6,05 ppm : t : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,30 ppm : d : 1H ; 7,45 ppm - 7,60 ppm : mt : 2H ; 7,75 - 7,90 ppm : mt : 3H ; 8,00 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 10,05 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.

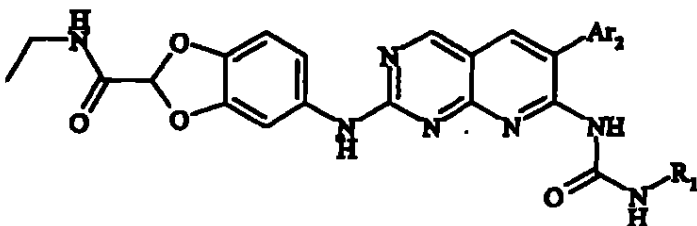
Le Composé 34 a fait l'objet d'une séparation en ses deux énantiomères par chromatographie chirale. Enantiomère dextrogyre : $[\alpha]_D = +72,1^\circ$; $t = 25^\circ C$; $C = 0,5$ (MeOH). Enantiomère lévogyre : $[\alpha]_D = -73,0^\circ$; $t = 25^\circ C$; $C = 0,5$ (MeOH).

Des bibliothèques de produits selon l'invention ont également été préparées en mettant en œuvre les techniques classiques de la chimie combinatoire et en application des procédures de préparation décrites dans la présente invention. La structure des produits préparés ainsi que leur caractérisation sont présentées ici.

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass, modèle LCT, couplé à un appareil de modèle HP1100. L'abondance des composés a été mesurée avec un détecteur à barrette de diodes G1315A dans le domaine de longueur d'onde de 200-600 nm et à l'aide d'un détecteur évaporatif à diffusion de lumière (DEDL) Sedex, modèle 65. Les spectres de masse ont été enregistrés dans un domaine de 180 à

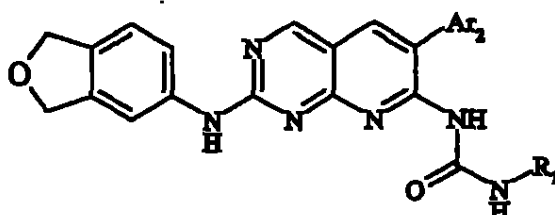
800 (M/z). Les données ont été analysées via un logiciel Micromass MassLynx. Les séparations ont été conduites sur une colonne Hyperil BDS C18 (50 x 4,6 mm), taille des particules : 3µm. Elution par un gradient de 5 à 90 % d'acétonitrile contenant 0,05 % (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA), dans de l'eau contenant 0,05 % (v/v) de TFA en 3,5 minutes à un débit de 1 mL/minute. La durée totale de la procédure, incluant le rééquilibrage de la colonne, est de 7 minutes.

TABLEAU 5



Composés	R ₁	Ar ₂	LC/MS (temps de rétention (minutes); MH ⁺ ; MH ⁻)
1	Phényl	2,6-Dichlorophényl	4,42 ; 616 ; 614
2	<i>t</i> -Butyl	3,5-Diméthoxyphényl	4,24 ; 588 ; 586
3	Ethyl	2,6-Dichlorophényl	3,77 ; 568 ; 566
4	<i>t</i> -Butyl	3,4-Diméthoxyphényl	3,93 ; 588 ; 586
5	<i>t</i> -Butyl	Phényl	3,80 ; 528 ; 526
6	<i>t</i> -Butyl	2-Méthoxyphényl	4,06 ; 558 ; 556
7	<i>t</i> -Butyl	2,6-Dibromophényl	4,32 ; 685 ; 684
8	<i>t</i> -Butyl	2-Bromo-6-chlorophényl	4,29 ; 640 ; 638
9	Ethyl	2,6-Dibromophényl	3,83 ; 658 ; 656
10	Phényl	2-Bromo-6-chlorophényl	4,46 ; 660 ; 658
11	Phényl	2,6-Dibromophényl	4,49 ; — ; 704

TABLEAU 6



Composés	R ₁	Ar ₂	LC/MS (temps de rétention (minutes); MH ⁺)
1	Phényl	2,6-Dichlorophényl	4,75 ; 543,28
2	<i>t</i> -Butyl	3,5-Diméthoxyphényl	4,52 ; 515,42
3	Ethyl	2,6-Dichlorophényl	4,95 ; 495,30
4	<i>t</i> -Butyl	3,4-Diméthoxyphényl	4,21 ; 515,43
5	<i>t</i> -Butyl	Phényl	4,42 ; 455,41
6	<i>t</i> -Butyl	2-Méthoxyphényl	4,34 ; 485,41
7	<i>t</i> -Butyl	2,6-Dibromophényl	4,63 ; 611,25
8	<i>t</i> -Butyl	2-Bromo-6-chlorophényl	4,72 ; 567,09
9	Ethyl	2,6-Dibromophényl	4,14 ; 582,96
10	Phényl	2-Bromo-6-chlorophényl	4,88 ; 587,06
11	Phényl	2,6-Dibromophényl	4,91 ; 630,97

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur activité anticancéreuse.

Les composés de formule (I) selon la présente invention ont été testés in vitro sur un panel de lignées tumorales d'origine humaine provenant :

- de cancer du sein: MDA-MB231 (American Type culture collection, Rockville, Maryland, USA, ATCC-HTB26), MDA-A1 ou MDA-ADR (dite lignée multi-drug resistant MDR, et décrite par E.Collomb et al., dans Cytometry, 12(1):15-25, 1991), et MCF7 (ATCC-HTB22),

- de cancer de la prostate: DU145 (ATCC-HTB81) et PC3 (ATCC-CRL1435),

- de cancer du colon: HCT116 (ATCC-CCL247) et HCT15 (ATCC-CCL225),

- de cancer du poumon: H460 (décrite par Carmichael dans Cancer Research 47 (4):936-942, 1987 et délivré par le National Cancer Institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, USA),

5 - de glioblastome (SF268 décrite par Westphal dans Biochemical & Biophysical Research Communications 132 (1): 284-289, 1985 et délivré par le National Cancer Institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, USA),

10 - de leucémie (CMLT1 décrite par Kuriyama et al. dans Blood, 74: 1989, 1381-1387, par Soda et al. dans British Journal of Haematology, 59: 1985, 671-679 et par Drexler, dans Leukemia Research, 18: 1994, 919-927 et délivré par la société DSMZ, Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Germany).

15 La prolifération et la viabilité cellulaire ont été déterminée dans un test utilisant le 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium (MTS) selon Fujishita T. et al., Oncology, 2003, 64 (4), 399-406. Dans ce test, on mesure la capacité mitochondriale des cellules vivantes à transformer le MTS en un composé coloré après 72 heures d'incubation d'un composé de formule (I) selon l'invention. Les concentrations en composé selon l'invention, qui conduisent à 50 % de perte de prolifération et de viabilité cellulaire (CI₅₀) sont comprises entre 1 nM et 10 µM, selon la lignée tumorale et le composé testé.

20 Ainsi, selon la présente invention, il apparaît que les composés de formule (I) entraînent une perte de prolifération et de viabilité des cellules tumorales. Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité anticancéreuse et une activité dans le traitement des autres maladies prolifératives telles que le psoriasis, la resténose, l'athérosclérose, le SIDA par exemple, ainsi que dans les maladies
25 provoquées par la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire et dans la polyarthrite rhumatoïde.

30 Ainsi selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement ou la prévention des maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules et en particulier des cellules tumorales.

35 Comme inhibiteur de la prolifération des cellules tumorales, ces composés sont utiles dans la prévention et le traitement des leucémies, des tumeurs solides à la fois primaires et métastatiques, des carcinomes et cancers, en particulier : cancer du sein ;

cancer du poulmon ; cancer de l'intestin grêle, cancer du colon et du rectum ; cancer des voies respiratoires, de l'oropharynx et de l'hypopharynx ; cancer de l'oesophage ; cancer du foie, cancer de l'estomac, cancer des canaux biliaires, cancer de la vésicule biliaire, cancer du pancréas ; cancers des voies urinaires y compris rein, urothélium et vessie; cancers du tractus génital féminin y compris cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, chloriocarcinome et trophoblastome; cancers du tractus génital masculin y compris cancer de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, tumeurs des cellules germinales; cancers des glandes endocrines y compris cancer de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ; cancers de la peau y compris hémangiomes, mélanomes, sarcomes, incluant le sarcome de Kaposi ; tumeurs du cerveau, des nerfs, des yeux, des méninges, incluant astrocytomes, gliomes, glioblastomes, rétinoblastomes, neurinomes, neuroblastomes, schwannomes, méningiomes ; tumeurs malignes hématopoïétiques ; leucémies, (Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), Acute Myeloid Leukemia (AML), Chronic Myeloid Leukemia (CML), Chronic lymphocytic leukemia (CLL)) chloromes, plasmocytomes, leucémies des cellules T ou B, lymphomes non hodgkiniens ou hodgkiniens, myélomes, hémopathies malignes diverses.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvate ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration

sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

A titre d'exemple une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
10	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

Les composés de formule (I) ci-dessus peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,002 à 2000 mg par kilogramme de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 300 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,02 à 10000 mg par jour, plus particulièrement de 1 à 3000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvates.

Selon la présente invention, le ou les composés de formule (I) peuvent être administrés en association avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux, en particulier des composés antitumoraux tels que les agents alkylants tels que les alkylsulfonates (busulfan), la dacarbazine, la procarbazine, les moutardes azotées (chlorméthine, melphalan, chlorambucil), cyclophosphamide, ifosfamide; les nitrosouées tels que la carmustine, la lomustine, la sérmustine, la streptozocine; les alcaloïdes antinéoplasiques tels que la vincristine, la vinblastine ; les taxanes tel que le paclitaxel ou le taxotère ; les antibiotiques antinéoplasiques tels que l'actinomycine; les agents intercalants, les antimétabolites antinéoplasiques, les antagonistes des folates, le méthotrexate; les

44

inhibiteurs de la synthèse des purines; les analogues de la purine tels que mercaptopurine, 6-thioguanine; les inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, les inhibiteurs d'aromatase, la capecitabine, les analogues de la pyrimidine tels que fluorouracil, gemcitabine, cytarabine et cytosine arabinoside; le bréquinar; les inhibiteurs de topoisomérases tels que la camptothécine ou l'étoposide; les agonistes et antagonistes hormonaux anticancéreux incluant le tamoxifène; les inhibiteurs de kinase, l'imatinib; les inhibiteurs de facteurs de croissance; les anti-inflammatoires tels que le pentosane polysulfate, les corticostéroïdes, la prednisone, la dexaméthasone; les antitopoisomérases tels que l'étoposide, les antracyclines incluant la doxorubicine, la bléomycine, la mitomycine et la méthramycine; les complexes métalliques anticancéreux, les complexes du platine, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine; l'interféron alpha, le triphénylthiophosphoramidate, l'altrétamine; les agents antiangiogéniques; la thalidomide; les adjuvants d'immunothérapie; les vaccins.

Selon la présente invention les composés de formule (I) peuvent également être administrés en association avec un ou plusieurs autres principes actifs utiles dans une des pathologies indiquées ci-dessus, par exemple un agent anti-émétiques, anti-douleurs, anti-inflammatoires, anti-cachexie.

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

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

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

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

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

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

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

- 10 • les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepe, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la streptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- 15 • les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- 20 • 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
- 25 • les 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 le 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
- 30 • les analogues d'adénosine telles 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'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- 35 • les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.

45

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

5

10

15

20

25

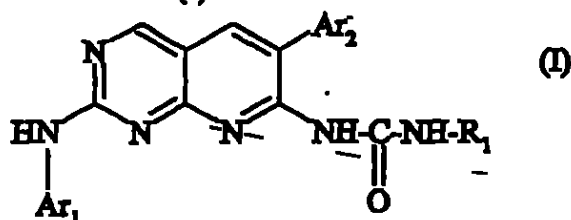
30

35

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :

5



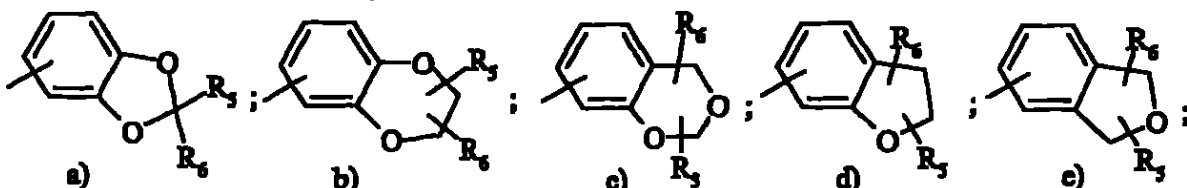
dans laquelle :

10

- R₁ est sélectionné dans un groupe constitué par (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, CH₂COR₄, phényle, ou phényle substitué par hydroxy et/ou halogène et/ou (C₁-C₆)alkyle.
- R₄ représente un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino ;

15

- Ar₁ représente un radical choisi parmi :



20

- R₅ représente un groupe cyano, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₄)alkyle ou un groupement (CH₂)_nNR₇R₈, CO₂R₇, CONHNR₇R₈, CONR₇R₈, CONR₈OR₉, (CH₂)_nNR₇COR₈, (CH₂)_nNR₇COOR₈ ;
- R₆ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou l'une des valeurs de R₅ ;

25

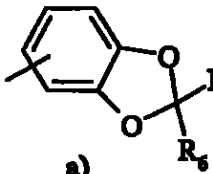
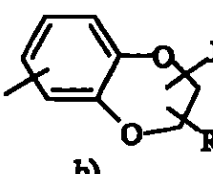
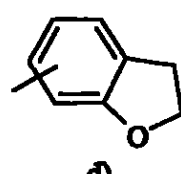
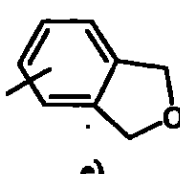
- Ou bien R₅ et R₆, tels que définis précédemment, sont liés ensemble pour former un cycle de 4 à 7 chaînons comportant de 0 à 2 hétéroatomes choisis parmi N et O, ledit cycle de 4 à 7 chaînons étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi halogène, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkyle halogéné, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy(C₁-C₄)alkyle, (CH₂)_mNR₇R₈, ou un groupement *tert*-butoxycarbonyl ;

30

- R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un substituant choisi parmi H, phényle, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkyl-OH, (C₃-C₇)cycloalkyle, -(C₃-C₇)cycloalkyl-NH₂, -(C₁-C₄)alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyle, C(=NH)NH₂, SO₂(C₁-C₆)alkyle, SO₂-phényle, R₈ peut également représenter un groupe *tert*-butoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl ;

35

- ou R₇ et R₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle ou morpholinyle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₄)alkyl-OH, COO(C₁-C₆)alkyle, F;
 - 5 - R₉ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - Ar₂ représente un groupe phényle non substitué ou substitué de 1 à 5 fois par des substituants semblables ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;
 - n représente 1, 2 ou 3 ;
 - 10 - m représente 0, 1, 2 ou 3.
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :
- R₁ représente un groupe tert-butyle, éthyle, ou phényle ;
 - Et/ou Ar₁ représente un radical choisi parmi :
- 15

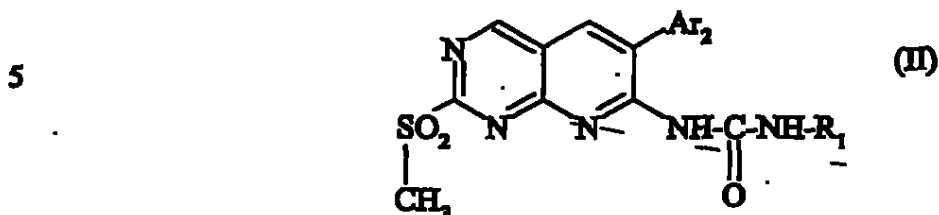

;

;

;

- a)
b)
d)
e)
- et/ou R₅ représente un groupement (CH₂)_nNR₇R₈, CONHNR₇R₈, CONR₇R₈, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, ou (CH₂)_nNR₇COR₈;
 - 20 - et/ou R₆ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupement (CH₂)_nNR₇R₈ ou hydroxyméthyle ;
 - et/ou Ar₂ représente un groupe aryle substitué par 1 à 2 substituants indépendamment choisis parmi halogène, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy ;
 - n, R₇ et R₈ étant tels que définis précédemment pour un composé de formule (I);
 - 25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.
3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R₅ est choisi parmi (CH₂)_nNR₇R₈, CONR₇R₈, et (CH₂)_nNR₇COR₈.
4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est sous forme:
- non chirale, ou

racémique, ou

enrichie en un stéréo-isomère, ou

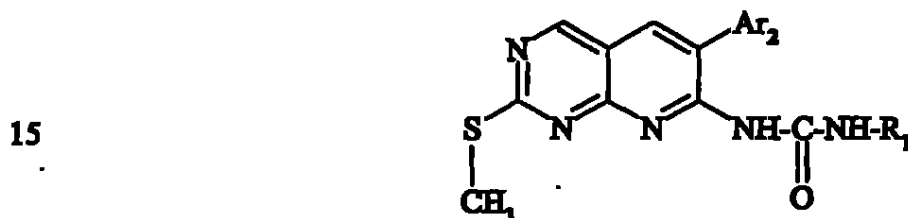
enrichie en un énantiomère ;
- 35 en ce qu'il est éventuellement solvaté ou hydraté, et en ce qu'il est éventuellement salifié.

5. Intermédiaire de synthèse pour la préparation de produits selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale suivante :



dans laquelle R_1 et Ar_2 sont tels que définis à l'une des revendications 1 à 4.

- 10 6. Intermédiaire de synthèse pour la préparation de produits selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale suivante



dans laquelle R_1 et Ar_2 sont tels que définis à l'une des revendications 1 à 6.

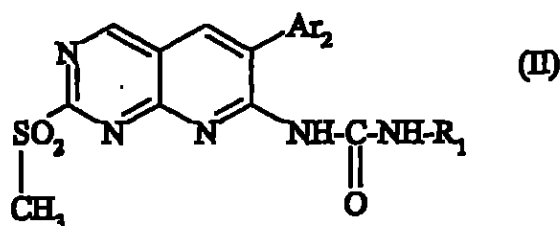
- 20 7. Intermédiaire de synthèse pour la préparation de produits selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale suivante



dans laquelle Ar_2 est tel que défini à l'une des revendications 1 à 3.

8. Intermédiaire de synthèse selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que Ar_2 est choisi parmi phényl, 2-méthoxyphényl, 2,6-dichlorophényl, 3,5-diméthoxyphényl, 3,4-diméthoxyphényl, 2,6-dibromophényl, 2-bromo-6-chlorophényl, 2,4-dichlorophényl, et 3,5-dichlorophényl.
9. Intermédiaire de synthèse selon la revendication 5 ou la revendication 6, caractérisé en ce que R_1 est choisi parmi éthyl, tertibutyl et phényl.
10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir sur un composé de
- 35

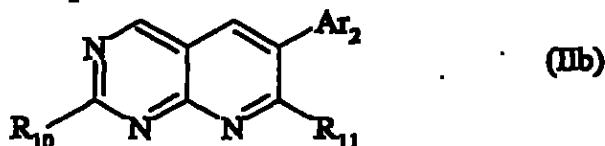
dx



dans laquelle R_1 et Ar_2 sont tels que définis pour (I), une amine de formule Ar'_1NH_2 (III) dans laquelle Ar'_1 représente Ar_1 , tel que défini pour (I) ou un précurseur de Ar_1 ; le cas échéant on transforme le groupe Ar'_1 du composé ainsi obtenu en un groupe Ar_1 .

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir :

(i) un composé de formule :



dans laquelle R_{10} est un groupe partant tel que : (a) halogène, en particulier Cl ou Br, ou (b) alkyl-S(O)m- dans lequel $m = 0, 1$, ou 2 ; dans laquelle R_{11} est $NHC(=R_{12})-NH-R_1$, avec $R_{12} = O$ ou S ; et

(ii) une amine de formule Ar'_1NH_2 (III) dans laquelle Ar'_1 représente Ar_1 tel que défini pour (I) ou un précurseur de Ar_1 ; le cas échéant on transforme le groupe Ar'_1 du composé ainsi obtenu en un groupe Ar_1 ; dans lequel :

(a) lorsque R_{10} est halogène ou alkyl-S(O)m- avec $m = 2$, la réaction est effectuée dans un solvant, de préférence polaire :

(i) par exemple le térahydrofurane, le diméthylsulfoxyde ou l'éthanol, éventuellement en présence d'une trace d'acide tel que l'acide chlorhydrique ; ou

(ii) dans le diméthylsulfoxyde en présence d'une base forte telle que tBuOK ;

à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

(b) lorsque R_{10} est alkyl-S(O)m- avec $m = 0$ ou 1, la réaction est effectuée avec Ar'_1NH_2 (III) à l'état fondu, à 200° C ;

le cas échéant, les fonctions amines présentes dans le groupe Ar'_1 du composé (III) sont préalablement salifiées ou protégées.

12. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).
- 5 13. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvate de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 10 14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules.
- 15 15. Utilisation selon la revendication 14 pour la prévention et le traitement des leucémies, des tumeurs solides primaires et métastatiques, des carcinomes et cancers.
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 13 caractérisée en ce qu'elle contient en outre un (ou plusieurs) autre principe(s) actif(s) anticancéreux.

20

25

30

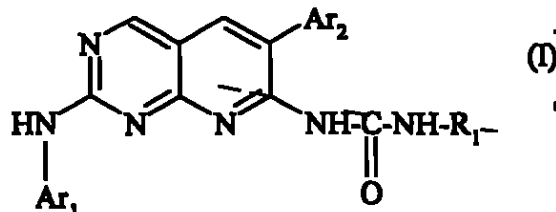
35

**DERIVADOS DE PIRIDO-PIRÉDO PIRIMIDINA, PREPARACION DE LOS MISMOS;
USO TERAPEUTICO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER.**

La presente invención tiene por objeto derivados de pirido[2,3-d]pirimidina, su
5 preparación y su aplicación en terapéutica.

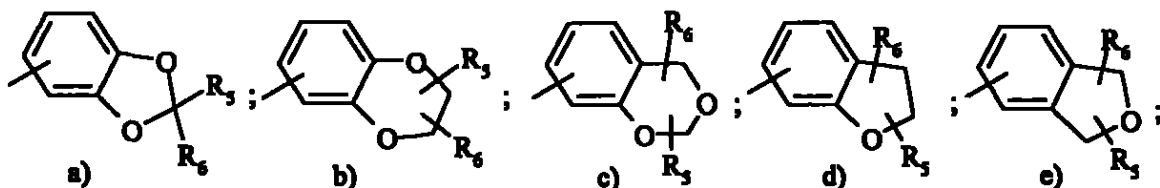
Se describen compuestos derivados de pirido[2,3-d]pirimidina en las solicitudes
de patentes WO 01/55 147 y WO 03/000 011 y en las patentes EP-B-790 997 y EEUU
5 733 913. Estos compuestos son potencialmente útiles para tratar trastornos de la
proliferación celular.

Según un primer aspecto, la presente invención tiene por objeto compuestos que
10 responden a la fórmula (I) :



en la que:

- R₁ se selecciona de un grupo constituido por alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇),
CH₂COR₄, fenilo o fenilo sustituido con hidroxilo y/o halógeno y/o alquilo(C₁-C₆).
- 20 - R₄ representa un grupo hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄) o
dialquilamino(C₁-C₄);
- Ar₁ representa un radical elegido entre:



- R₅ representa un grupo ciano, hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-
C₆) o un grupo (CH₂)_nNR₇R₈, CO₂R₇, CONHNR₇R₈, CONR₇R₈, CONR₈OR₉,
(CH₂)_nNR₇COR₈ o (CH₂)_nNR₇COOR₈ ;
- 30 - R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o uno de los
valores de R₅ ;
- O bien R₅ y R₆, tales como se han definido anteriormente, están unidos entre sí
para formar un ciclo de 4 a 7 eslabones que comprende de 0 a 2 heteroátomos
elegidos entre N y O, estando dicho ciclo de 4 a 7 eslabones sustituido
35 opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre

- halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) halogenado, hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), (CH₂)_mNR₇R₈, o un grupo *terc*-butoxicarbonilo,
- R₇ y R₈ representan cada uno independientemente el uno del otro un sustituyente elegido entre H, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-OH, cicloalquilo(C₃-C₇), -cicloalquil(C₃-C₇)-NH₂, -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), C(=NH)NH₂, SO₂alquilo(C₁-C₆), SO₂-fenilo, y R₈ también puede representar un grupo *terc*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo;
 - o R₇ y R₈ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical azetidino, pirrolidino, piperidino, piperacino o morfolino, no estando dicho radical sustituido o estando sustituido una o varias veces con un grupo alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₄)-OH, COOalquilo(C₁-C₆) o F;
 - R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);
 - Ar₂ representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido de 1 a 5 veces con sustituyentes similares o diferentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), trifluorometilo o alcoxi(C₁-C₄);
 - n representa 1, 2 ó 3;
 - m representa 0, 1, 2 ó 3.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétrico. Pueden existir, por lo tanto, bajo la forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales de adición a ácidos. Cuando los compuestos de fórmula (I) comprenden funciones ácidas libres, por ejemplo carboxílico, sulfónico, fosfónico, estas funciones ácidas pueden pasarse a forma de sal mediante bases para formar sales de adición. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Las sales de adición a ácidos o bases se preparan ventajosamente con, respectivamente, ácidos o bases aceptables desde un punto de vista farmacéutico, aunque las sales de otros ácidos o bases útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de compuestos de fórmula (I) también forman parte de la invención.

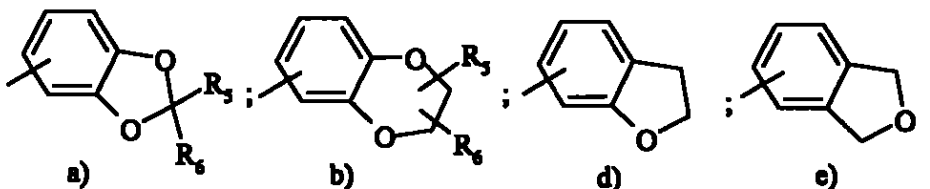
Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el marco de la presente invención se entiende por:
un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo;

- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado, lineal o ramificado. A título de ejemplo se pueden citar los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, 1,2,2-trimetilbutilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,3,3-trimetilbutilo, 2,2,3-trimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, 1,1,2,2-tetrametilpropilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 1-etil-1-metilbutilo, 1-etil-2-metilbutilo, 1-etil-3-metilbutilo, 2-etil-1-metilbutilo, 2-etil-2-metilbutilo, 2-etil-3-metilbutilo, 1-propilbutilo, 1-(1-metiletil)butilo y 1-(1-metiletil),2-metilpropilo.
- un grupo cicloalquilo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención se pueden citar los compuestos preferidos que se definen como sigue:

- R_1 representa un grupo *tert*-butilo, etilo o fenilo;
- y/o Ar_1 representa un radical elegido entre:



- y/o R_5 representa un grupo $(CH_2)_nNR_7R_8$, $CONHNR_7R_8$, $CONR_7R_8$, hidroxialquilo (C_1-C_4) o $(CH_2)_nNR_7COR_8$;
- y/o R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo $(CH_2)_nNR_7R_8$ o hidroximetilo;
- y/o Ar_2 representa un grupo arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4);

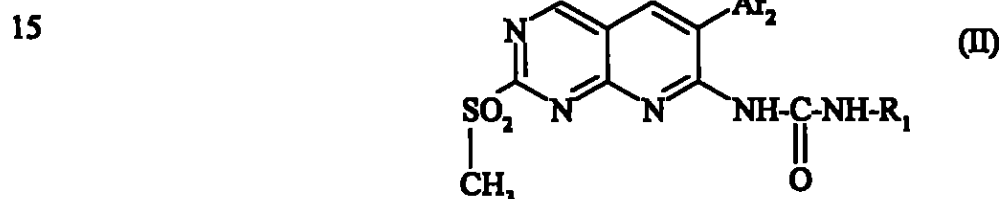
- siendo n, m, R₇ y R₈ tales como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I);

en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

5 Los productos según la invención tendrán ventajosamente un sustituyente R₅ elegido entre (CH₂)_nNR₇R₈, CONR₇R₈, y (CH₂)_nNR₇COR₈.

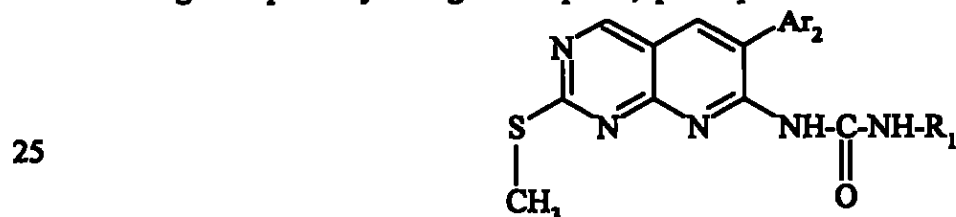
10 Un producto según la invención puede estar presente en forma no quirál, o racémica, o enriquecido en un estereoisómero, o enriquecido en un enantiómero; estar opcionalmente en forma solvatada o hidratada, y estar opcionalmente salificado.

Según un segundo aspecto, la invención se refiere a la preparación de intermedios de síntesis útiles para la preparación de productos según su primer aspecto, respondiendo dichos intermedios a la fórmula general siguiente



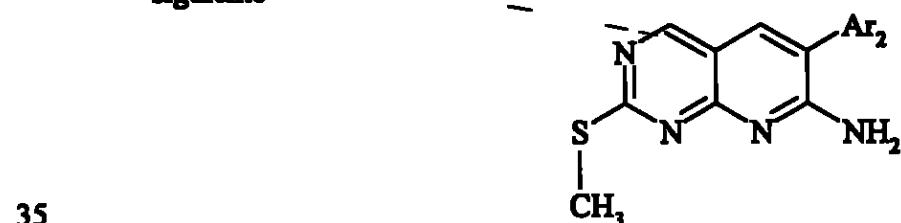
20 en la que R₁ y Ar₂ son tales como se han definido anteriormente.

Según un tercer aspecto, la invención se refiere a la preparación de intermedios según su primer y su segundo aspecto, que responden a la fórmula general siguiente



en la que R₁ y Ar₂ son tales como se han definido anteriormente.

30 Según un cuarto aspecto, la invención se refiere a la preparación de intermedios según su primer, su segundo y su tercer aspecto, que responden a la fórmula general siguiente



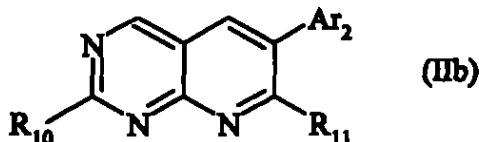
en la que Ar₂ es tal como se ha definido anteriormente.

Los intermedios de síntesis según los aspectos segundo a cuarto de la invención comprenden un sustituyente Ar₂ elegido entre fenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,6-dibromofenilo, 2-bromo-6-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo y 3,5-diclorofenilo.

Los intermedios de síntesis según el segundo y tercer aspecto de la invención comprenden un sustituyente R₁ que se elige entre etilo, tercbutilo y fenilo.

De acuerdo con la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I) según un procedimiento que se caracteriza porque se hace reaccionar:

(i) un compuesto de fórmula :



en la que R₁₀ es un grupo saliente tal como: (a) halógeno, en particular Cl o Br, o (b) alquil-S(O)_m- con m = 0, 1, ó 2 ; R₁₁ es NHC(=R₁₂)-NH-R₁, con R₁₂ = O o S ; y

(ii) una amina de fórmula Ar'₁NH₂ (III) en la que Ar'₁ representa Ar₁ tal como se ha definido para (I) o un precursor de Ar₁ ; llegado el caso se transforma el grupo Ar'₁ del compuesto así obtenido en un grupo Ar₁.

Cuando R₁₀ es halógeno o alquil-S(O)_m- con m = 2, La reacción se efectúa en un disolvente, preferentemente polar:

(i) por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o etanol, opcionalmente en presencia de una traza de ácido tal como ácido clorhídrico; o

(ii) en dimetilsulfóxido en presencia de una base fuerte tal como tBuOK ;

a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

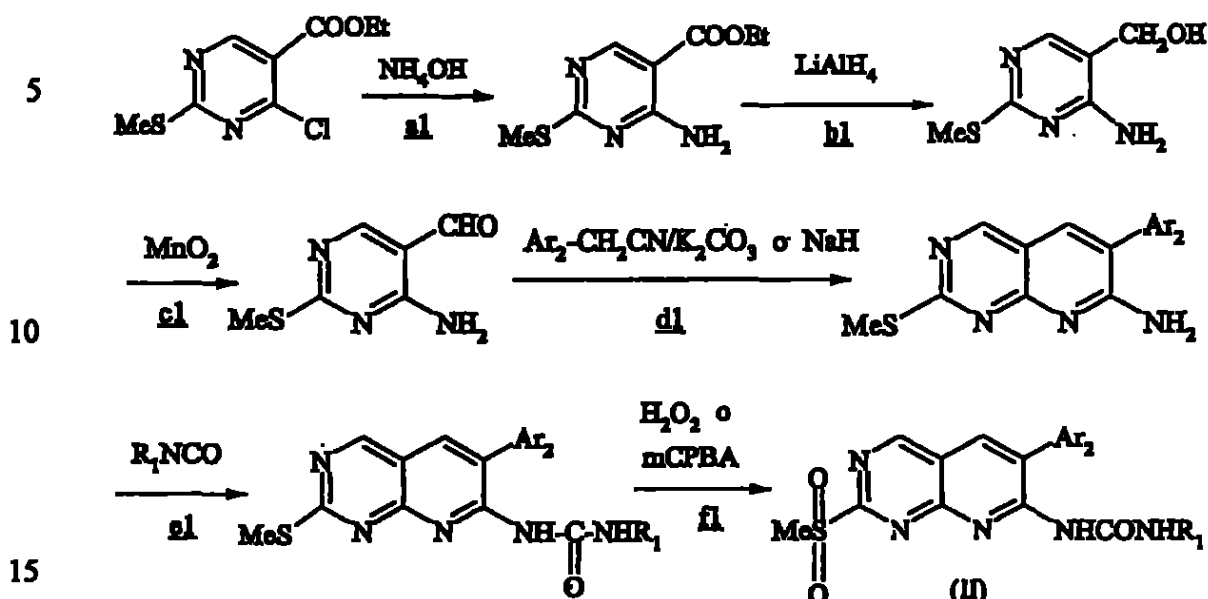
Cuando R₁₀ es alquil-S(O)_m- con m = 0 ó 1, se puede efectuar la reacción con Ar'₁NH₂ (III) en el estado fundido, preferentemente a una temperatura cercana a 200° C, sin catalizador.

Llegado el caso, las funciones aminas presentes en el grupo Ar'₁ del compuesto (III) se transforman en sal o se protegen previamente.

Por precursor de Ar₁, se entiende un grupo a), b), c), d) o e) tal como se ha definido anteriormente para (I) en el que los sustituyentes R₅ y/o R₆ son tales como se han definido anteriormente para (I) o son los precursores de R₅ y/o R₆.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan siguiendo el modo de operación descrito en la patente europea 790 997 y la patente de EEUU. 5 733 913, como se describe en el Esquema 1 siguiente:

ESQUEMA 1



mCPBA: ácido *meta*-cloroperbenzoico.

Las aminas de fórmula (III) son conocidas o se preparan mediante métodos conocidos a partir de los derivados nitrados $\text{Ar}'_1\text{NO}_2$ (IV) correspondientes, por reducción bien (i) en medio ácido en presencia de un metal tal como el hierro o el cinc en polvo, o bien (ii) con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C.

Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos o se preparan mediante métodos conocidos.

Así, los 5-nitro-1,3-benzodioxoles monosustituídos en 2 con un grupo R_5 = metoxycarbonilo, pueden prepararse por acción de dicloroacetato de metilo sobre el 4-nitrocatecol (4-nitrobenceno-1,2-diol).

Los 5-nitro-1,3-benzodioxoles, gem-disustituídos en 2 pueden prepararse según Pharmazie, 2003, 58 (1), 13-17 por acción de dibromomalonato de etilo sobre el 4-nitrocatecol (4-nitrobenceno-1,2-diol).

Las 7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxinas sustituidas en 2 ó 3 con R_5 y R_6 pueden prepararse según el método descrito en la solicitud de patente WO 01/021 577 a partir del 4-nitrocatecol o por transformaciones químicas conocidas.

La 1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina está descrita en J. Med. Chem., 1978, 21, 965-978; la 4H-1,3-benzodioxin-6-amina está descrita en J. Org. Chem., 1994, 59 (4),

754-757 ; la 4*H*-1,3-benzodioxin-7-amina está descrita en *Chimie Therapeutique*, 1972, 7, 443-449.

5 Se opera mediante métodos conocidos tales como los descritos en *March's Advanced Organic Chemistry*, 5a Edición, 2005, ISBN 0471585890, para transformar el grupo R₅ y/o R₆ de los compuestos de fórmula (IV), según los sustituyentes R₅ y/o R₆ deseados para los compuestos de fórmula (I). También se puede transformar el grupo R₅ y/o R₆ de los compuestos de fórmula (I) para obtener compuestos nuevos de fórmula (I) que tienen los sustituyentes R₅ y/o R₆ deseados.

10 Así, el grupo R₅ = CO₂Me permite preparar los compuestos de fórmula (IV) o (I) en la que R₅ representa un grupo CO₂H, CN, CH₂OH, CONR₇R₈, CONHNHNR₇R₈, CONR₈OR₉ o CH₂NR₇R₈, por métodos conocidos por el experto en la técnica.

15 A partir de un compuesto de fórmula (IV) o (I) que comprende un grupo R₅ = (CH₂)_n-OH, con n = 1, 2, ó 3, se puede preparar un compuesto de fórmula (IV) o (I) en la que R₅ = mesiloximetilo por acción de cloruro de mesilo y un compuesto de fórmula (IV) o (I) en la que R₅ = -CH₂NR₇R₈ por acción de HNR₇R₈, siendo R₇ y R₈ tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

20 Los compuestos según la invención se obtienen en forma racémica; se pueden preparar a continuación los isómeros ópticamente puros utilizando métodos de desdoblamiento conocidos por el experto en la técnica, tal como la cristalización por formación de sales con agentes quirales. También se pueden preparar los compuestos según la invención en forma ópticamente pura utilizando los métodos de síntesis asimétrica o estereoespecífica, o técnicas cromatográficas utilizando una fase quiral. Además, los productos de la invención pueden separarse mediante la formación de diastereoisómeros, su separación, y la descomposición del diastereoisómero farmacológicamente útil en su producto activo enantioméricamente puro. También
25 pueden utilizarse técnicas enzimáticas. Pueden utilizarse técnicas separativas conocidas adicionales. Éstas incluyen las publicadas en: *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, Nueva York (1981).

30 Los compuestos según la invención también pueden prepararse en forma enriquecida en un estereoisómero desde la preparación de intermedios de síntesis. Así, el desdoblamiento de los enantiómeros de aminas de fórmula (III) o de precursores nitrados (IV) puede realizarse mediante uno de los métodos citados anteriormente.

35 Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados intermedios y compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la presente invención.

En los ejemplos, se utilizan las abreviaturas siguientes:

F: punto de fusión

Boc: *tert*-butoxicarbonilo

BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio

5 THF: tetrahidrofurano

TA: temperatura ambiente

DCM: diclorometano

MeOH: metanol.

DCCI : dicitclohexilcarbodiimida

10 DIPEA :diisopropiletilamina

KHSO₄ / K₂SO₄ : disolución al 5 % de KHSO₄ / K₂SO₄

Z : benciloxycarbonilo

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón se registran a 200 MHz o a 250 MHz en DMSO-d₆, salvo que se indique lo contrario. La señal de DMSO-d₆ está a 2,5 ppm y sirve de referencia. Para la interpretación de los espectros, se utilizan las siguientes abreviaturas: s: singlete, d: doblete, t: triplete, m : masivo, 15 mt: múltiplete, se: singlete extendido, dd: doblete de doblete, qd: cuádruplete, qt: quintuplete.

Preparación de un compuesto de fórmula (II).

20 Preparación 1

N-(*t*-Butil)-N'-[6-(2,6-diclorofenil)-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il]urea.

1.1 4-Amino-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo.

A una suspensión de 50,7 g de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo en 400 mL de EtOH se añaden en 20 minutos, y manteniendo la temperatura hacia 25 20°C, 140 mL de una disolución de NH₄OH al 20%. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra en vacío casi hasta sequedad, se recoge el resto en 350 mL de agua, se agita 20 minutos, se filtra, se lava con 3x60 mL de agua y se seca en vacío en presencia de P₂O₅. Se obtiene un 30 sólido blanco, F = 134-135°C, m = 39,9 g.

1.2 [4-Amino-2-(metiltio)pirimidin-5-il]metanol.

A 39,68 g del éster obtenido en la etapa anterior disuelto en 1 litro de THF se añaden en 45 minutos 210 mL de una disolución 1M en LiAlH₄ en THF, manteniendo la temperatura inferior a 30°C. Se agita 1 hora, se baja la temperatura a 5°C y se 35 añaden sucesivamente gota a gota 9 mL de agua, 6,5 mL de sosa 5N y 32 mL de agua. Después de 10 minutos de agitación, el sólido se filtra y se lava con THF. El filtrado

se concentra en vacío hasta sequedad, se redisuelve el resto en 600 mL de tolueno a ebullición, se filtra rápidamente en caliente para eliminar un poco de material insoluble y el filtrado se deja enfriar una noche. Los cristales blancos obtenidos se filtran, se lavan con un poco de tolueno y de éter y se secan, $F = 124-127^{\circ}\text{C}$, $m = 23,9$ g.

1.3 4-Amino-2-(metiltio)pirimidin-5-carbaldehído.

A una suspensión de 23,8 g del alcohol obtenido en la etapa anterior en 1.600 mL de cloroformo, se añaden en 2 minutos 79,5 g de MnO_2 activo y se agita 1 noche a temperatura ambiente; el sólido se filtra, se lava con 3×75 mL de CHCl_3 y el filtrado se concentra en vacío a sequedad; el residuo sólido blanco se recoge en éter, se filtra y se seca, $F = 184-186^{\circ}\text{C}$, $m = 21,05$ g.

1.4 6-(2,6-Diclorofenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7-amina.

A 21 g del aldehído obtenido en la etapa anterior, disuelto en 240 mL de DMF y enfriado a 5°C se añaden en 5 minutos 5,47 g de NaH 60% y en 20 minutos, en pequeñas fracciones, 29,05 g de 2,6-diclorofenilacetoniitrilo. La agitación se continúa 30 minutos a 5°C y una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfria a 5°C y se añaden 65 mL de una disolución saturada de NH_4Cl y 500 mL de una mezcla agua/hielo; se forma un precipitado rojo que se filtra, se lava 2 veces con agua, se filtra con succión al máximo, se lava con éter, con 100 mL de cloroformo y con éter de nuevo; después de secar se obtiene un sólido beige, $F = 250-253^{\circ}\text{C}$, $m = 29,92$ g.

Las fases éter y cloroformo del lavado se concentran a sequedad y se recogen en un poco de cloroformo al que se añade éter: se obtiene un segundo lote de 3,15 g, m total = 33,07 g.

1.5 N-(t-Butil)-N'-[6-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]urea.

A 29,9 g de la amina obtenida anteriormente en disolución en 300 mL de DMF, se añaden en 10 minutos y manteniendo la temperatura inferior a 25°C , 4,6 g de NaH al 60% ; se agita 20 minutos, se añaden en 20 minutos 12,2 mL de isocianato de terciobutilo y se agita una noche. El medio de reacción se vierte lentamente sobre 800 mL de una mezcla agua/hielo + 100 mL de HCl 6N ; el precipitado formado se filtra, se lava con agua, se filtra con succión, se agita 1 hora en 300 mL de éter, se filtra, se lava con éter y se seca. Se obtiene un sólido beige, $F = 195-196^{\circ}\text{C}$ (dec.), $m = 26,5$ g.

1.6 N-(t-Butil)-N'-[6-(2,6-diclorofenil)-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]urea.

A 21,95 g de la urea obtenida anteriormente en disolución en 300 mL de cloroformo, se añaden en 25 minutos, y manteniendo la temperatura inferior a 25°C , 27 g de ácido metacloroperbenzoico. Se forma un precipitado. Después de 2 horas el

medio de reacción se diluye con 1 litro de diclorometano y se añade Na₂SO₄ y 14 g de Ca(OH)₂ ; después de 30 minutos de agitación el sólido se filtra, se lava con diclorometano y el filtrado se concentra a sequedad; el resto se tritura en 80 mL de éter en caliente; se deja enfriar, el sólido blanco se filtra, se lava con éter y se seca, F = 138-140°C, m= 20,5 g.

De la misma manera que para el compuesto descrito en la preparación 1, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (II) siguientes:

	<u>Ar2</u>	<u>R1</u>	<u>RMN</u>
10	2,6-diclorofenilo	terc-butilo	1,40: s: 9H; 3,50: s: 3H; 7,50-7,70: m: 3H; 8,55: s: 1H; 9,10: s: 1H; 9,60: s: 1H; 9,95: s: 1H.
15	2,6-diclorofenilo	fenilo	3,50 ppm: s: 3H; 7,10 ppm: t: 1H; 7,40 ppm: t: 2H; 7,55-7,75 ppm: m: 5H; 8,60 ppm: s: 1H; 9,60 ppm: s: 1H; 9,80 ppm: s: 1H; 11,90 ppm: s: 1H.
	3,5-dimetoxifenilo	terc-butilo	1,40 ppm: s: 9H; 3,50 ppm: s: 3H; 3,80 ppm: s: 6H; 6,65-6,80 ppm: mt: 3H; 7,75 ppm: s: 1H; 8,45 ppm: s: 1H; 9,60 ppm: s: 1H; 9,80 ppm: s: 1H.
20	2,6-diclorofenilo	etilo	1,20 ppm: t: 3H; 3,40 ppm: qd: 2H; 3,50 ppm: s: 3H; 7,50 ppm – 7,75 ppm : m: 3H; 8,55 ppm: s: 1H; 9,40 ppm: s: 1H; 9,60 ppm: s: 1H; 9,70 ppm: s: 1H.
	3,4-dimetoxifenilo	terc-butilo	1,40 ppm: s: 9H; 3,45 ppm: s: 3H; 3,80 ppm: s: 3H; 3,90 ppm: s: 3H; 7,10 – 7,20 ppm : m: 3H; 7,75 ppm: s: 1H; 8,45 ppm: s: 1H; 9,55 ppm: s: 1H; 9,80 ppm: s: 1H.
25	Fenilo	terc-butilo	1,40 ppm: s: 9H; 3,50 ppm: s: 3H; 7,60 ppm: se: 6H; 8,45 ppm: s: 1H; 9,40 ppm: s: 1H; 9,80 ppm: s: 1H.
	2-metoxifenilo	terc-butilo	1,40 ppm: s: 9H; 350 ppm: s: 3H; 3,80 ppm: s: 3H; 7,10 – 7,40 ppm : mt: 4H; 7,60 ppm: t: 1H; 8,40 ppm: s: 1H; 9,60 ppm: s: 1H; 9,80 ppm: s: 1H.
30	2,6-dibromofenilo	terc-butilo	1,40 ppm: s: 9H; 3,50 ppm: s: 3H; 7,40 ppm: t: 1H; 7,85 ppm: d: 2H; 8,50 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 9,60 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H.
35	2-bromo-6-clorofenilo	terc-butilo	1,40 ppm: s: 9H; 3,45 ppm: s: 3H; 7,50 ppm: t: 1H; 7,65 ppm: d: 1H; 7,80 ppm: d: 1H; 8,50 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 9,50 ppm: s: 1H; 9,90 ppm: s: 1H.

5	2,6-dibromofenilo	etilo	1,15 ppm: t: 3H; 3,30 ppm: qd: 2H (enmascarado por DOH); 3,50 ppm: s: 3H; 7,40 ppm: t: 1H; 7,85 ppm: d: 2H; 8,50 ppm: s: 1H; 9,25 ppm: s: 1H; 9,60 ppm: s: 1H; 9,70 ppm: s: 1H.
	2-bromo-6-clorofenilo	Fenilo	(DMSO + TFA) 3,55 ppm: s: 3H; 7,10 ppm: t: 1H; 7,30 – 7,90 ppm: m: 7H; 8,60 ppm: s: 1H; 9,65 ppm: s: 1H.
10	2,6-dibromofenilo	Fenilo	3,55 ppm: s: 3H; 7,10 ppm: t: 1H; 7,35 ppm: qd: 3H; 7,60 ppm: d: 2H; 7,85 ppm: d: 2H; 8,60 ppm: s: 1H; 9,70 ppm: s: 1H; 9,80 ppm: s: 1H; 12,00 ppm: s: 1H.
	2,4-diclorofenilo	terc-butilo	1,35 ppm: s: 9H; 3,50 ppm: s: 3H; 7,45 – 7,60 ppm: mt: 2H; 7,80 ppm: s: 1H; 8,40 ppm: s: 1H; 8,80 ppm: s: 1H; 9,55 ppm: s: 1H; 9,80 ppm: s: 1H.

15

Preparación de los compuestos de fórmula (III).

Los números de las preparaciones utilizados reflejan los números de los compuestos de las tablas 1 y 2 siguientes. Cuando contienen un carbono asimétrico, estos compuestos se obtienen en forma racémica, salvo indicación contraria.

Preparación 2

20

2.1 5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-carboxilato de metilo.

25

A 17,6 g de NaH al 60 % en suspensión en 300 mL de DMF, se añaden en 1 hora, 31,0 g de 4-nitrocatecol enfriando para mantener la temperatura inferior a 30°C. Se agita 15 minutos y se añaden en 1 hora, 104 mL de dicloroacetato de metilo y se agita 4 horas a 90°C. El medio de reacción se vierte en una mezcla de 2 litros de hielo/agua y se extrae 4 veces con 400 mL de AcOEt. Las fases orgánicas juntas se lavan 1 vez con una disolución de NaCl saturado, se secan y se concentran en vacío (evaporación de DMF). El resto se recoge en una mezcla AcOEt/H₂O y se lleva a pH = 8,6 con Na₂CO₃; la fase orgánica se decanta, se lava con NaHCO₃ saturado, H₂O, KHSO₄/K₂SO₄ 5%, H₂O, NaCl saturado, se seca y se evapora en vacío; se obtiene un resto semi-sólido que se recoge y se tritura en heptano para proporcionar un sólido, m = 27,7 g, F = 90-92°C. —

30

2.2 5-Amino-1,3-benzodioxol-2-carboxilato de metilo.

35

A 900 mg del éster de la etapa anterior, disuelto en 30 mL de THF, se añaden 3,92 g de cinc en polvo y, después de enfriar a -5°C, se añaden en 30 minutos 4 mL de ácido acético diluido con 4 mL de THF y se deja que vuelva a subir la temperatura. Después de 1 hora y media, se filtra y se lava el sólido con un poco de THF y metanol.

El filtrado se diluye con AcOEt y se lava con H₂O, NaHCO₃ saturado, H₂O y NaCl saturado; después de secar y de concentrar en vacío se obtiene una cera amarilla identificada por RMN, m = 800 mg.

Preparación 3

5 3.1 5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-carboxamida.

Sobre 1,12 g del éster metílico de la Preparación 2.1, se vierten 20 mL de una disolución de amoníaco 2M en metanol. Después de 25 minutos, se concentra en vacío, se recoge el resto sólido en Et₂O, se filtra y se seca, m = 0,99 g, F = 202-207°C.

10 3.2 5-Amino-1,3-benzodioxol-2-carboxamida.

A 0,98 g de la amida de la Preparación 3.1 en 35 mL de THF, se añaden 4,57 g de cinc en polvo; después de enfriar a -5°C, se añaden en 30 minutos, 5 mL de ácido acético diluido en 5 mL de THF. Al finalizar la adición, se deja que vuelva a subir la temperatura. Después de 1 hora el sólido se filtra y se lava con un poco de THF, metanol y AcOEt. El filtrado se diluye con AcOEt, se añade agua y se lleva a pH = 6 con NaHCO₃ saturado. El precipitado formado se elimina por filtración, el filtrado se decanta, la fase orgánica se lava con NaHCO₃ saturado, H₂O, NaCl saturado, se seca y se evapora, y se obtiene una cera que se endurece en frío, m = 0,63 g.

Preparación 4

20 4.1 5-Nitro-(1,3-benzodioxol-2-il)metanol.

A 5,02 g del éster metílico obtenido en la preparación 2.1, disuelto en 25 mL de THF, se añaden a -5°C en 1 hora 15 minutos 22,3 mL de una disolución LiAlH₄ 1M en THF; 20 minutos después de finalizar la adición, se añaden, gota a gota, 20 mL de AcOEt y 9 mL de NaOH 1N; el precipitado formado se elimina por filtración y se lava con AcOEt; el filtrado se diluye con AcOEt y se lava con H₂O, KHSO₄/K₂SO₄ 5%, H₂O y NaCl saturado; después de secar y de concentrar en vacío se obtiene una cera que cristaliza, m = 2,74 g, F = 80-82°C.

En la etapa siguiente, el derivado nitro de la Preparación 4.1 se reduce según los métodos descritos anteriormente para obtener la amina de fórmula (III) de la Preparación 4.2.

30

Preparación 5

5.1 (5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-il)metilsulfonato.

A 4,12 g del alcohol obtenido en la preparación 4.1, disuelto en 30 mL de CH₂Cl₂, se añaden a 5°C, 3 mL de trietilamina y, en 15 minutos, 1,85 g de cloruro de mesilo. Después de 15 minutos, se quita el baño de hielo. Después de 55 minutos, el medio de reacción se diluye con CH₂Cl₂ y con agua; la fase orgánica se decanta, se

35

lava con H₂O, NaCl saturado, se seca y se evapora. Después de triturar en heptano, se obtiene un sólido marrón, m = 5,20 g, F = 112-115°C.

5.2 [(5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-il)metil]dietilamina.

5 A 2,91 g del mesilato obtenido en la etapa anterior en 18 mL de DMF, se añaden 2,19 g de dietilamina y se calienta a 80°C. Se vuelven a añadir 0,73 g de dietilamina después de 15 horas y 0,73 g después de 8 horas. Después de 48 horas en total, el medio de reacción se diluye con AcOEt, se lava con H₂O y con NaCl saturado; después de secar el AcOEt se evapora, el resto se recoge en 40 mL de Et₂O + 10 mL de AcOEt y se extrae 2 veces con 60 mL de HCl 0,25 N ; las fases ácidas se mezclan, 10 se ponen en contacto con AcOEt y se lleva a pH = 9 con NaOH 10N ; la fase orgánica se decanta, se lava con H₂O, NaCl saturado, se seca y se evapora. Se obtiene un aceite m=1,55 g.

5.3 [(5-Amino-1,3-benzodioxol-2-il)metil]dietilamina.

15 A 1,93 g del compuesto nitro obtenido en la etapa anterior, disuelto en 70 mL de THF, se añaden 7,45 g de cinc en polvo y a -5°C se añaden en 25 minutos 7,6 mL de AcOH y se mantiene la agitación entre 0 y 5°C. Después de 1 hora y media, el sólido se filtra, se lava con THF y con un poco de metanol; el filtrado se diluye con AcOEt + H₂O y se lleva a pH = 9 con NaOH 10N ; el precipitado formado se elimina por filtración; el filtrado se decanta; la fase orgánica se lava con H₂O, NaCl saturado, se 20 seca y se evapora y se obtiene un aceite negro, m = 1,75 g

Preparación 6

6.1 1-Metil-4-((5-nitro-1,3-benzodioxol-2-il)metil)piperacina.

Reacción según el modo de operación 5.2, producto aislado en forma de diclorhidrato,

25 6.2 2-((Metilpiperacin-1-il)metil)-1,3-benzodioxol-5-amina.

Reacción según el modo de operación 5.3

Preparación 7

7.1 Ácido 5-nitro-1,3-benzodioxol-2-carboxílico.

30 A 1,12 g del éster obtenido en la preparación 2.1 en 12 mL de metanol, se añaden en 30 minutos 1,5 mL de sosa 5N. 35 minutos después de finalizar la adición el medio de reacción se diluye con AcOEt y H₂O, y se lleva a pH = 2 con HCl 2N ; la fase orgánica se decanta, se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca y se evapora y se obtienen 1,25 g de aceite.

7.2 N,N-Dimetil-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-carboxamida.

35 A 0,84 g del ácido obtenido en la etapa anterior, disuelto en 15 mL de diclorometano, se añaden 0,36 g de clorhidrato de dimetilamina, 0,77 mL de DIPEA y

61

0,91 g de DCCI. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra y el filtrado se diluye con CH_2Cl_2 que se lava sucesivamente con una disolución NaHCO_3 saturada, H_2O , $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 5%, H_2O , NaCl saturado, y después de secar el disolvente se evapora y el resto se cromatografía en sílice con una mezcla diclorometano/metanol 99/1. Se obtienen 0,5 g de producto sólido $F=109^\circ\text{C}$.

Preparación 9

9.1 5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-carbonitrilo.

A 45 mL de DMF enfriado a 5°C , se añaden lentamente 3,7 mL de POCl_3 . Después de 30 minutos de agitación a 5°C , se añaden en 1 vez 1,67 g de la amida obtenida en la preparación 3.1. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de 250 mL de agua/hielo. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca, $m = 1,32$ g, $F = 105-110^\circ\text{C}$.

9.2 5-Amino-1,3-benzodioxol-2-carbonitrilo.

La reducción del NO_2 del producto obtenido en la etapa 9.1 en NH_2 se realiza según el método descrito anteriormente, utilizando una mezcla Zn/AcOH .

Preparación 11

11.1 5-Nitro-1,3-benzodioxol-2,2-dicarboxilato de etilo.

Este compuesto se prepara según el modo de operación descrito en Pharmazie 2003 58 (1) 13-17

11.2 5-Nitro-1,3-benzodioxol-2,2-dicarboxamida.

1,24 g del diéster obtenido en la etapa anterior se añaden en 1 vez a 14 mL de una disolución de amoniaco 2M en metanol. Después de 30 minutos de agitación, se concentra a sequedad el medio de reacción, se recoge el resto sólido en éter, se filtra y se seca, $m = 1,01$ g, $F = 231-233^\circ\text{C}$

Preparación 12

12.1 (5-Nitro-1,3-benzodioxol-2,2-diil)dimetanol.

A 1,87 g del diéster obtenido en la Preparación 11.1 en 60 mL de THF, se añaden a temperatura ambiente 1,50 g de NaBH_4 en 1 hora; 25 minutos después de finalizar la adición, se diluye con 250 mL de AcOEt , 5 mL de metanol y 40 mL de agua gota a gota. La fase orgánica se decanta, se lava con H_2O , con una disolución $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 5%, con H_2O y con una disolución NaCl saturada. Después de secar y evaporar el resto se cromatografía en sílice con una mezcla cloroformo/metanol (98/2) y se obtienen 0,64 g de aceite que solidifica, $F = 111-113^\circ\text{C}$.

Preparación 13

13.1 3-(2-Metil-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-il)propanoato de etilo.

A 15,51 g de 4-nitrocatecol en suspensión en 22,10 g de acetoacetato de etilo, se añaden a 70°C, en 15 minutos, 22,4 g de anhídrido fosfórico. Después de 1 hora 45 minutos el medio de reacción se enfría y se extrae 4 x 150 mL de tolueno templado. Las fases toluénicas se juntan, se lavan con H₂O, NaOH 1N, H₂O, KHSO₄/K₂SO₄ 5%, H₂O y con una disolución de NaCl saturada. Después de secar y de evaporar, el producto se purifica mediante cromatografía en sílice eluyendo con cloroformo y se obtienen 2,44 g de sólido, F = 76-78°C.

13.2 3-(2-Metil-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-il)propan-1-ol.

A 2,33 g del éster obtenido anteriormente disuelto en 40 mL de THF se añaden a -5°C, en 45 minutos, 8 mL de LiAlH₄ 1M en THF. Después de 35 minutos, se añaden gota a gota 8 mL de acetato de etilo, 1 mL de agua y 1 mL de sosa 1N. El sólido se elimina por filtración; el filtrado se diluye con AcOEt, se lava con H₂O, KHSO₄/K₂SO₄ 5%, H₂O y NaCl saturado; después de secar la fase orgánica se concentra en vacío; se obtiene un aceite m = 1,90 g.

13.3 3-(2-Metil-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-il)propilmetanosulfonato.

A 1,89 g del alcohol obtenido anteriormente en la etapa 13.2, en 40 mL de diclorometano a 5°C, se añaden 1,01 g de trietilamina y 1,14 g de cloruro de mesilo en 20 minutos. Al finalizar la adición se quita el baño de hielo y la agitación se mantiene 1 hora; el medio de reacción se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con H₂O, y con una disolución de NaCl saturada; después de secar el disolvente se evapora; se obtienen 2,46 g de cera que solidifica en frío.

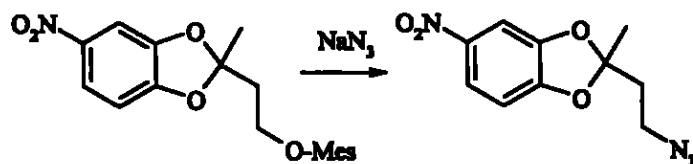
13.4 N,N-Dietil-3-(2-metil-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-il)propan-1-amina.

A 1,21 g de mesilato en 20 mL de DMF se añaden 0,87 g de dietilamina y se calienta a 80°C. Después de 8 horas y media, se vuelven a añadir 0,44 g de dietilamina y se mantiene el calentamiento 14 horas. El medio de reacción se concentra en vacío, el resto se vuelve a disolver en AcOEt y se lleva a pH = 9,5 con NaOH 1N, la fase orgánica se decanta, se lava con H₂O, con una disolución de NaCl saturada, se seca y después de evaporar se obtiene el producto bruto que se vuelve a disolver en 20 mL de AcOEt más 20 mL de Et₂O y se extrae 2 veces con 50 mL de HCl 0,5 N; las 2 fases acuosas se mezclan, se ponen en contacto con AcOEt y se lleva a pH = 9 con NaOH 10 N; la fase orgánica se decanta, se vuelve a lavar con H₂O y con una disolución de NaCl saturada, se seca, se evapora y se obtienen 0,66 g de aceite.

13.5

El sustituyente NO₂ del producto obtenido en la etapa 13.4 se reduce en NH₂ por el método descrito anteriormente utilizando una mezcla Zn/AcOH para la obtención de un producto reducido 13.5.

13.6

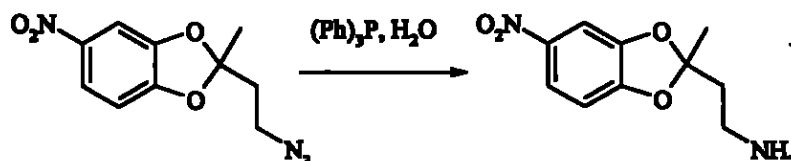


5

A 2,00 g del producto obtenido en la preparación 13.3 en 20 mL de DMF, se añaden 0,85 g de nitrato de sodio y se agita 5 días a temperatura ambiente, se extrae con éter y se lava la fase orgánica con agua y con una disolución NaCl saturada. Se obtiene un

10

13.7



15

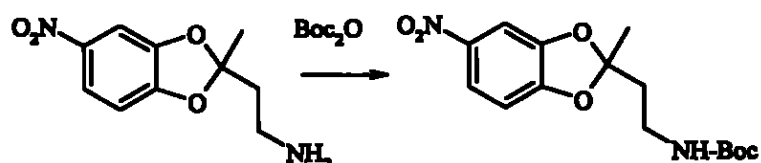
Una mezcla de 1,49 g del producto obtenido en la preparación 13.6, 1,71 g de trifenilfosfina y 0,12 g de agua en 25 mL de THF se agita durante 24 horas. El medio de reacción se extrae con AcOEt y se lava con agua. El producto bruto obtenido se

20

disuelve en una mezcla AcOEt/Et₂O y se extrae con una disolución acuosa de HCl 1N. La fase acuosa ácida se pone en contacto con AcOEt y se lleva a pH 9 con NaOH 10N. La fase orgánica se aísla, se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener 1,10 g de

25

13.8



30

1,09 g de la amina obtenida en la etapa 13.7 se disuelve en 10 mL de diclorometano (DCM) y se añaden 0,20 g de trietilamina y 1,18 g de Boc₂O. Después de 5h, el medio de reacción se diluye con DCM y se lava sucesivamente con una disolución al 5% de KHSO₄/K₂SO₄, con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar y de evaporar bajo presión reducida la fase orgánica aislada, se obtienen 1,36 g de

35

de aceite.

13.9 (precursor del ejemplo 55)

1,35 g del producto obtenido en la etapa 13.8 se trata con Zn/AcOH como se describe en la preparación 2.2 para reducir el grupo NO₂ en NH₂. Se obtienen 1,13 g de cera.

Preparación 14**5 14.1 2-(2-Metoximetil)-5-nitro-1,3-benzodioxol.**

1,45 g del hidroximetilo obtenido en la preparación 4.1 se disuelven en 25 mL de THF; después de enfriar a 5°C se añaden en fracciones pequeñas 353 mg de NaH al 60 % ; después de 30 minutos se añaden 0,92 mL de yoduro de metilo y se agita 1 noche a temperatura ambiente; se añade 1 mL de yoduro de metilo y la agitación se mantiene durante 5 horas; se añaden al medio de reacción 30 mL de disolución de NH₄Cl saturada, agua y acetato de etilo; la fase orgánica se decanta, se vuelve a lavar con H₂O y NaCl saturado, se seca y se evapora. El producto bruto se cromatografía en sílice eluyendo con CHCl₃/heptano 9/1. Se obtienen 595 mg de aceite identificado por RMN.

15 Preparación 16**16.1 2-((5-Nitro-1,3-benzodioxol-2-il)carbonil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo.**

Una mezcla de 900 mg de éster (Preparación 2.1) y 2,114 g de *tert*butilcarbazato en 40 mL de metanol se calienta a 60°C durante 60 horas; se añaden 600 mg de *tert*butilcarbazato y se calienta 3 horas. El metanol se evapora, el resto se recoge en acetato de etilo y se lava con agua, con ácido clorhídrico 0,2N, con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, con agua, y con una disolución saturada de NaCl. Se obtiene una cera que solidifica, m = 1,27 g.

16.2 2-((5-Amino-1,3-benzodioxol-2-il)carbonil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo.

A 1,30 g de producto tal como el obtenido en la etapa anterior, disuelto en 25 mL de THF, se añaden 3,92 g de cinc en polvo y a -5°C 4,8 g de ácido acético en 30 minutos ; se quita el baño de hielo y se mantiene la agitación 2 horas; el sólido se filtra, y se lava con un poco de THF y con AcOEt ; se añade agua al filtrado y se lleva a pH 6,5 con una disolución al 15 % de Na₂CO₃ ; el AcOEt se decanta, se lava con NaHCO₃ saturado, H₂O, NaCl saturado, se seca y se evapora. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite negro, m = 1,12 g.

Preparación-21**21.1**

A 2,14 g del mesilato obtenido en la etapa 5.1 disuelto en 17 mL de DMF, se añaden 1,51 g de nitrato de sodio y se calienta a 70°C durante 3 horas. El medio de reacción se extrae con AcOEt que se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se obtiene un aceite.

65

$m = 1,71 \text{ g.}$

21.2

5 A 1,7 g del producto obtenido en la etapa 21.1, disuelto en 20 mL de AcOEt, se añaden en pequeñas partes 3,41 g de trifenilfosfina y después de 10 minutos, 2,34 mL de agua y se calienta a 60° C. Después de 1 hora, el medio de reacción se evapora a sequedad y se recoge en Et₂O. La parte insoluble se elimina y se añade en exceso una disolución de HCl saturada en éter. El sólido formado se filtra, se lava con éter y se seca para obtener el producto esperado en forma de clorhidrato. La amina correspondiente se obtiene por liberación del clorhidrato.

10 21.3

El producto obtenido en la etapa 21.2 puede separarse en sus dos enantiómeros:

15 A 2 g de la amina obtenida en la etapa 21.2 disuelta en 70 mL de agua y 7 mL de dioxano a 70°C, se añaden 1,97 g de ácido (S)(+)-mandélico. Se deja que el medio de reacción vuelva poco a poco a 30°C con agitación magnética. El precipitado obtenido se filtra, se disuelve en 40 mL de agua y 4 mL de dioxano a 70°C, y se deja que vuelva poco a poco a 30°C con agitación. El sólido que se forma durante el enfriamiento se filtra y se seca. $m = 0,49 \text{ g}$. El producto así obtenido se recoge en 20 mL de agua y 100 mL de AcOEt y se lleva a pH = 9,5 mediante la adición de NaOH 1N. La mezcla se decanta, la fase orgánica se aísla, se lava varias veces con agua, con una disolución saturada de NaHCO₃, con agua y finalmente con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se recoge, se seca y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 0,27g de una cera que se endurece progresivamente. $[\alpha]_D = +94,7^\circ$, a 25°C; $C = 0,5$ (MeOH); pureza óptica: HPLC quiral: 96/4 (poder rotatorio del enantiómero purificado al 100% = 102°).

25 21.4

Al producto obtenido en la etapa 21.2 en 30 mL de DCM, se añaden 1,49 mL de trietilamina y en pequeñas porciones 2,53 g de Boc₂O. Después de 1 hora, el medio de reacción se lava con KHSO₄/K₂SO₄ 5%, H₂O, y NaCl saturado. Después de secar, la fase orgánica se concentra a sequedad y el resto se tritura en heptano; se obtienen 2 g de sólido.

30

21.5

35 A 480 mg de NaH 60 % en 20 mL de THF, se añaden a 5°C en 30 minutos, 1,79 g del producto obtenido en la etapa 21.4 disuelto en 15 mL de THF. La mezcla se agita 45 minutos a temperatura ambiente y se añaden 1,2 mL de yodometano en 10 minutos. Después de 3 horas, el medio de reacción se vierte sobre 60 mL de una disolución acuosa saturada de ácido cítrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se

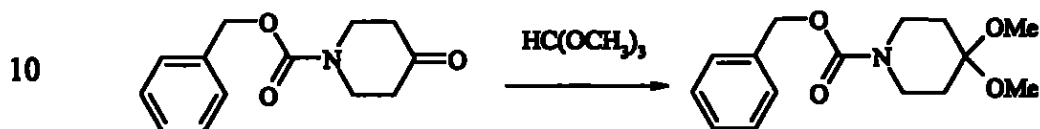
aísla, se lava con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca y se evapora a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash con un gradiente de diclorometano en ciclohexano. Se obtiene un sólido blanco: m = 1,4 g.

21.6

5 El producto resultante de la preparación 21.5 se reduce según el método habitual con Zn/AcOH.

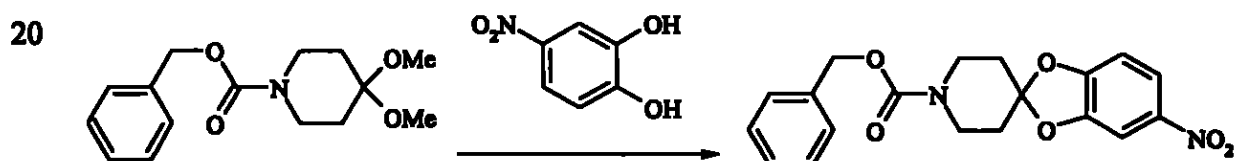
Preparación 22

22.1



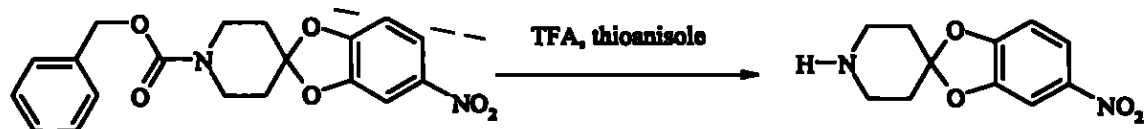
Una mezcla de 11,65 g de 4-N-Z-piperidona, 6,35 g de ortoformiato de metilo y 40 mg de ácido paratoluensulfónico se calienta en un Claisen a 60°C durante 1 hora y a 70°C durante 1 hora, dejando destilar el formiato de metilo. El resto se diluye con AcOEt + H₂O y se añaden algunas gotas de sosa 1N para llevar a pH 7. La fase orgánica se decanta, se aísla, se lava con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca y se evapora. Se obtienen 14 g de aceite incoloro.

22.2



16,09 g del cetal obtenido en la etapa 22.1, 10,80 g de 4-nitrocatecol y 60 mg de ácido paratoluensulfónico se calientan en 120 mL de tolueno con destilación lenta del tolueno. Después de 4h30 el medio de reacción se diluye con tolueno y se enfría; se elimina por filtración la parte insoluble, se lava el filtrado con NaOH 1N, H₂O, una disolución de KHSO₄/K₂SO₄ 5 %, H₂O, y NaCl saturado. Después de secar y de evaporar, el producto bruto se cromatografía en sílice eluyendo con CHCl₃/AcOEt 98/2. Se obtienen 0,65 g del producto esperado.

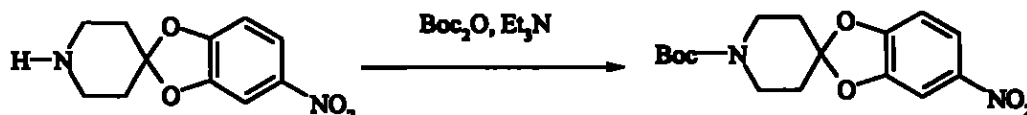
22.3



35 A 0,60 g del producto obtenido anteriormente en 5 mL de ácido trifluoroacético, se añaden 0,5 mL de tioanisol. Después de 3H el medio de reacción se concentra en

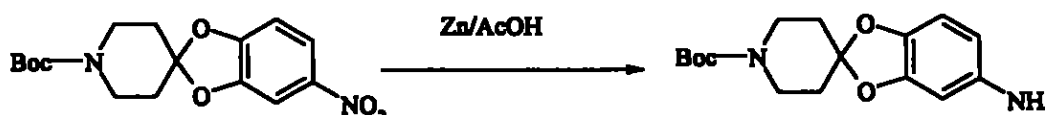
vacío; el resto se recoge en CH_2Cl_2 con H_2O y se lleva a pH 9 con NaOH 1N. Después de decantar, la fase orgánica se vuelve a lavar con agua y con una disolución saturada de NaCl . La fase orgánica se seca y se evapora. El producto bruto recogido se cromatografía en sílice con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1 ; se obtienen 100 mg del producto esperado, sólido.

22.4



95 mg de la amina obtenida en la etapa 22.3 se tratan con 98 mg de Boc_2O y 20 mg de trietilamina en 3,5 mL de diclorometano durante 1h. Después de la reacción y el tratamiento habituales, se obtiene un sólido blanco $m = 130$ mg.

22.5



El grupo NO_2 se reduce en amina con Zn/AcOH según el modo de operación ya descrito

23.1

A 985 mg del producto de la preparación 4.1 disuelto en 25 mL de DCM, se añaden 0,46 mL de piridina. Se añaden 0,84 mL de anhídrido triflico disuelto en 3 mL de DCM a 5°C en 20 minutos. Después de 1 h a 5°C , el medio de reacción se lava con agua helada y con una disolución saturada de NaCl . La fase orgánica se seca y se concentra en vacío. Se obtienen 1,42 g de sólido.

23.2

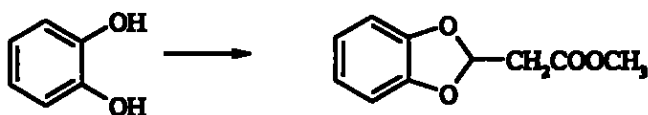
A 1,15 g del producto obtenido en la etapa 23.1 disuelto en 10 mL de DCM + 0,5 mL de DMF, se añaden 75 mg de dietanolamina. Después de una noche de agitación, el medio de reacción se diluye con 100 mL de DCM, se lava con agua, se lava con una disolución saturada de NaCl , se seca y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía flash con un gradiente de metanol de 0% a 15% en cloroformo. Se obtienen 730 mg de sólido.

23.3

El grupo NO_2 se reduce en amina con Zn/AcOH como se ha descrito anteriormente. A partir de 720 mg del producto obtenido en la etapa 23.2, se obtienen 400 mg del producto esperado en forma de goma.

Preparación 24

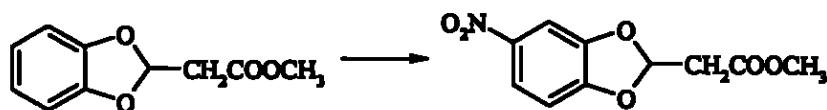
24.1



5

El producto se preparó según el modo de operación descrito en Org. Lett. 2001, 3(9), 1399-1402.

Preparación 24.2



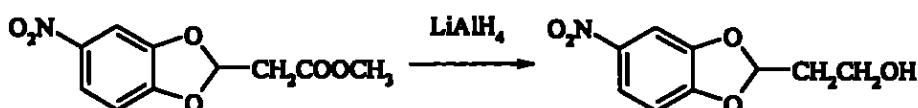
10

Racémique

A 2,73 g del producto obtenido en la etapa 24.1 en 30 mL de DCM se añaden a 5°C en 2 minutos 5 mL de ácido nítrico al 69%. Después de 2H30 de agitación el medio de reacción se diluye con Et₂O ; la fase orgánica se lava 2 veces con H₂O, 2 veces con una disolución de Na₂CO₃ 7% helada, 1 vez con agua, 1 vez con una disolución de KHSO₄/K₂SO₄ 5%, 1 vez con agua y 1 vez con una disolución de NaCl saturada. Después de secar y de evaporar se obtiene un sólido blanco m = 3,20 g.

15

Preparación 24.3

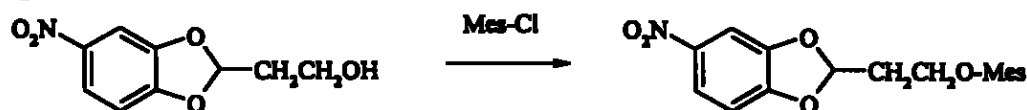


20

3,63 g del producto obtenido según el modo de operación anterior en 80 mL de THF se tratan con 532 mg de LiAlH₄ a -5°C durante 1h. Después del tratamiento habitual se aíslan 2,60 g de producto en forma de aceite espeso.

25

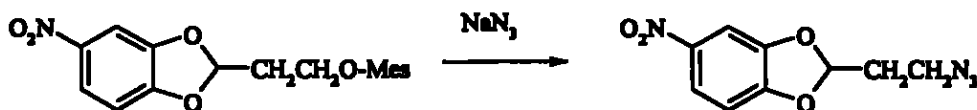
Preparación 24.4



30

2,59 g del alcohol obtenido en la etapa 24.3 se tratan con cloruro de mesilo según el modo de operación descrito en la preparación 13.3 para proporcionar 3,52 g de mesilato. Identificación por RMN.

Preparación 24.5

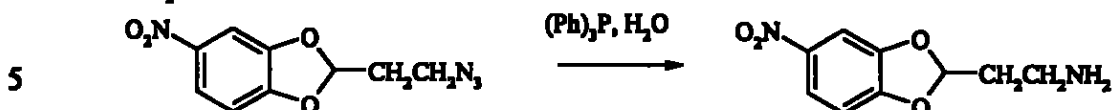


35

3,51 g del producto obtenido en la etapa 24.4 se tratan con 1,97 g de nitrato de sodio

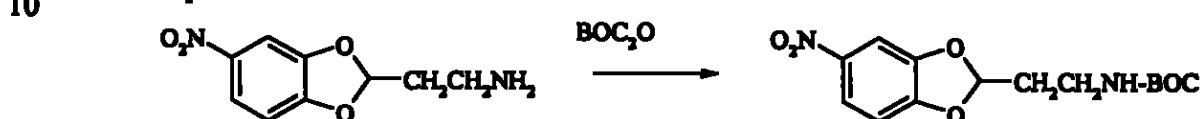
según el modo de operación descrito en la preparación 13.6. Se obtienen 2,60 g del producto esperado.

Preparación 24.6



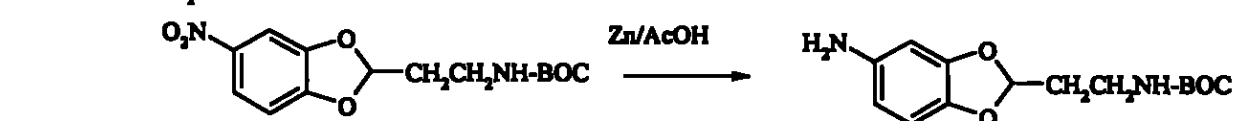
2,59 g del producto obtenido en la etapa 24.5 se tratan con 4,90 g de trifenilfosfina y 2 mL de agua según el modo de operación descrito en la preparación 13.7. Se obtienen 2 g del producto esperado en forma de aceite.

Preparación 24.7



1,99 g del producto obtenido en la etapa 24.6 se tratan con BOC₂O según el modo de operación descrito en la preparación 13.8. Se obtienen 2,41 g de sólido.

Preparación 24.8

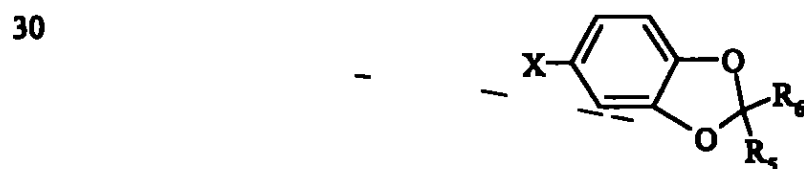


20 El producto obtenido en la etapa 24.7 se trata con Zn/AcOH según el procedimiento habitual para reducir el nitro en amino. A partir de 0,93 g del producto de partida, se obtienen 0,84 g del producto esperado en forma de cera.

Los compuestos de fórmula (III) y los intermedios de fórmula (IV), derivados de benzodioxol, se caracterizan en la tabla siguiente.

25 La transformación del compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (III) se realizó según la preparación 5.3 para los compuestos siguientes: 7.2, 9.1, 11.1, 12.1, 13.4 y 14.1.

Tabla 1
Preparaciones de los compuestos de fórmula (III).



35

5

10

15

20

25

30

35

Preparaciones	CR ₅ R ₆	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
6	<chem>CH-CH2-N1CCCCC1NMe</chem>	6.1 2,60 ppm: s: 3H; 2,70-3,40 ppm: m: 10H; 6,65 ppm: t: 1H; 7,05 ppm: d: 1H; 7,65 ppm: d: 1H; 7,80 ppm: dd: 1H	6.2 2,30-2,70 ppm: m: 11H; 2,80 ppm: d: 2H; 4,80 ppm: se: 2H; 6,00 ppm: dd: 1H; 6,15 ppm: t: 1H; 6,20 ppm: d: 1H; 6,60 ppm: d: 1H
7	CH-CONMe ₂	7.2 2,85 ppm: s: 3H; 3,10 ppm: s: 3H; 7,15 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: s: 1H; 7,80 ppm: d: 1H; 7,90 ppm: dd: 1H	7.3 2,85 ppm: s: 3H; 3,05 ppm: s: 3H; 4,80 ppm: se: 2H; 6,00 ppm: dd: 1H; 6,20 ppm: d: 1H; 6,60 ppm: d: 1H; 6,75 ppm: s: 1H
8	CH-CONHEt	8.1 1,00 ppm: s: 3H; 3,10 ppm: qt: 2H; 6,50 ppm: s: 1H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,70 ppm: d: 1H; 7,85 ppm: dd: 1H; 8,70 ppm: TE: 1H	8.2 1,00 ppm: t: 3H; 3,05 ppm: qt: 2H; 4,70 ppm: se: 2H; 5,95 ppm: dd: 1H; 6,05 ppm: s: 1H; 6,15 ppm: d: 1H; 6,50 ppm: d: 1H; 8,40 ppm: TE: 1H
9	CH-CN	9.1 7,30 ppm: d: 1H; 7,45 ppm: s: 1H; 8,05-8,85 ppm: m: 2H	9.2 5,10 ppm: se: 2H; 6,20 ppm: dd: 1H; 6,45 ppm: d: 1H; 6,85 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: s: 1H

72

5

10

15

20

25

30

35

Preparaciones	CR ₅ R ₆	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
10	CH-CONHNMe ₂	10.1 2,50 ppm: s: 6H; 6,50 ppm: s: 1H; 7,10-7,20 ppm: m: 1H; 7,75-7,80 ppm: m: 1H; 7,85-7,95 ppm: m: 1H; 9,80 ppm: se: 1H	10.2 2,50 ppm: s: 6H; 4,75 ppm: se: 2H; 5,95-6,50 ppm: m: 4H; 9,50 ppm: se: 1H
11	C-CONH₂ CONH₂	11.1 7,05 ppm: d: 1H; 7,65 ppm: d: 1H; 7,80 ppm: dd: 1H; 7,90 ppm: se: 2H; 8,05 ppm: se: 2H	11.2 4,80 ppm: se: 2H; 6,00 ppm: dd: 1H; 6,20 ppm: d: 1H; 6,55 ppm: d: 1H; 7,70 ppm: de : 4H
12	C-CH₂OH CH₂OH	12.1 3,80 ppm: d: 4H; 5,40 ppm: t: 2H; 7,05 ppm: d: 1H; 7,65 ppm: d: 1H; 7,85 ppm: dd: 1H	12.2 3,45 ppm: d: 4H; 4,50 ppm: se: 2H; 5,05 ppm: t: 2H; 5,80 ppm: dd: 1H; 6,05 ppm: d: 1H; 6,35 ppm: d: 1H
13	C-CH₂CH₂-NEt₂ Me - - -	13.4 0,90 ppm: t: 6H; 1,70 ppm: s: 3H; 2,10-2,60 ppm: m: 8H; 7,05 ppm: d: 1H; 7,70 ppm: d: 1H; 7,85 ppm: dd: 1H.	13.5 0,90 ppm: t: 6H; 1,50 ppm: s: 3H; 1,85-2,00 ppm: m: 2H; 2,30-2,60 ppm: m: 6H; 4,60 ppm: se: 2H; 5,90 ppm: dd: 1H; 6,10 ppm: d: 1H; 6,45 ppm: d: 1H

5

10

15

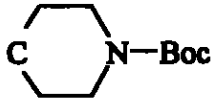
20

25

30

35

Preparaciones	CR ₅ R ₆	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
13a	$\begin{array}{c} \text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-Boc} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	13.8 1,35 ppm: s: 9H; 1,45 ppm: s: 3H; 2,10-2,20 ppm: m: 2H; 3,0-3,10 ppm: m: 2H; 6,80-6,90 ppm: m: 1H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,65 ppm: d: 1H; 7,85 ppm: dd: 1H.	13.9 1,35 ppm: s: 9H; 1,45 ppm: s: 3H; 1,90-2,05 ppm: m: 2H; 2,95-3,10 ppm: m: 2H; 4,60 ppm: se: 2H; 5,95 ppm: dd: 1H; 6,15 ppm: d: 1H; 6,45 ppm: d: 1H; 6,75 ppm: t :1H.
14	CH-CH ₂ OMe	14.1 3,30 ppm: s: 3H; 3,75 ppm: d: 2H; 6,60 ppm: t: 1H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,70 ppm: d: 1H; 7,85 ppm: dd: 1H	14.2 3,30 ppm: s: 3H; 3,60 ppm: d: 2H; 4,60 ppm: se: 2H; 5,95 ppm: dd: 1H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,20 ppm: d: 1H; 6,50 ppm: d: 1H
15	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_2\text{-NiPr} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	15.1 1,30-1,40 ppm: 2d: 6H; 2,70 ppm: d: 3H; 3,50-4,00 ppm: m: 3H; 7,10 ppm: t: 1H; 7,20-7,30 ppm: m: 1H; 7,80-8,00 ppm: m: 2H.	15.2
16	CH-CO-NH-NHBoc	16.1 1,40 ppm: s: 9H; 6,70 ppm: s: 1H; 7,20 ppm: d: 1H; 7,80 ppm: d: 1H; 7,95 ppm: dd: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.	16.2 1,40 ppm: s: 9H; 4,70 ppm: se: 2H; 6,05 ppm: dd: 1H; 6,30 ppm: d+s: 2H; 6,65 ppm: d: 1H 8,90 ppm: s: 1H; 16,20 ppm: s: 1H.

Preparaciones	CR ₅ R ₆	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
17	$\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ $\quad \quad \quad \text{Me}$	17.1 1,60 ppm: s: 3H; 2,15 ppm: t: 2H; 3,60 ppm: qd: 2H; 4,60 ppm: t: 1H; 7,00 ppm: d: 1H; 7,70 ppm: d: 1H; 7,85 ppm: dd: 1H.	17.2 1,50 ppm: s: 3H; 2,00 ppm: t: 2H; 3,55 ppm: qd: 2H; 4,50 ppm: t: 1H; 4,60 ppm: se: 2H; 5,90 ppm: dd: 1H; 6,10 ppm: d: 1H; 6,50 ppm: d: 1H.
21	$\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})-\text{C}=\text{O}$ $\quad \quad \quad \text{O}$ $\quad \quad \quad \text{C}$	21.5 1,35 ppm: s: 9H; 2,85 ppm: se: 3H; 3,70 ppm: d: 2H; 6,60 ppm: TE: 1H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,70 ppm: d: 1H; 7,85 ppm: dd: 1H.	21.6 1,40 ppm: s: 9H; 2,80 ppm: se: 3H; 3,50 ppm: d: 2H; 4,70 ppm: s: 2H; 5,95 ppm: dd: 1H; 6,10- 6,20 ppm: m: 1H; 6,20 ppm: d: 1H; 6,50 ppm: d: 1H.
22	C 	22.4 1,40 ppm: s: 9H; 2,00 ppm: TE: 4H; 3,55 ppm: TE: 4H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,75 ppm: d: 1H; 7,90 ppm: dd: 1H.	
23	$\text{CH}-\text{CH}_2\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{OH})_2$	23.2 2,65 ppm: t: 4H; 3,05 ppm: d: 2H; 3,40 ppm: t: 4H; 4,35 ppm: se: 2H; 6,50 ppm: t: 1H; 7,05 ppm: d: 1H; 7,70 ppm: d: 1H; 7,85 ppm: dd: 1H.	

75

5

10

Preparaciones	CR ₅ R ₆	X = NO ₂ (IV) RMN	X = NH ₂ (III) RMN
24	CH-CH ₂ CH ₂ -NH-Boc	24.7 1,35 ppm: s: 9H; 2,10 ppm: cd: 2H; 3,10 ppm: cd: 2H; 6,50 ppm: t: 1H; 6,95 ppm: t: 1H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,70 ppm: d: 1H; 7,90 ppm: dd: 1H.	24.8 1,35 ppm: s: 9H; 1,95 ppm: cd: 2H; 3,10 ppm: cd: 2H; 4,70 ppm: se: 2H; 5,90-6,05 ppm: mt: 2H; 6,15 ppm: d: 1H; 6,50 ppm: d: 1H; 6,90 ppm: t: 1H.

Preparación 18

15

20

18.1 Clorhidrato de ((7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil) dietilamina.

A 1,50 g de 7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il metanosulfonato, descrito en la solicitud de patente WO 01/021 577, en 30 mL de DMF, se añaden 800 µl de dietilamina y se calienta a 80°C, y se añaden 3 veces 800 µl de dietilamina en intervalos de 12 horas. Después de 48 horas, el medio de reacción se evapora a sequedad; el resto se recoge en 100 mL de AcOEt y 5 mL de NaOH 4N ; la fase orgánica se decanta, se lava con agua y con NaCl saturado; después de secar y de evaporar el AcOEt, el resto se recoge en 20 mL de AcOEt más 50 mL de HCl 0,5N y se agita y se decanta; la fase acuosa se evapora a sequedad y el resto se tritura en éter, se filtra y se seca, m = 0,95 g, F = 192-194°C.

25

30

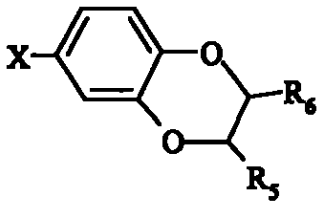
18.2 7-Amino-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil)dietilamina.

A 0,94 g del derivado nitrado obtenido en la etapa anterior en suspensión en 40 mL de THF, se añaden 3,05 g de cinc en polvo. Después de enfriar a 0°C, se añaden en 20 minutos 3,1 mL de ácido acético; después de 10 minutos el baño de hielo se quita y la agitación se mantiene 2 horas. El sólido se filtra, se lava con THF y con un poco de metanol. El filtrado se evapora a sequedad, se recoge en acetato de etilo, se añade agua y se lleva a pH = 8 con NaOH 10N ; el precipitado formado se elimina por filtración y se lava con AcOEt ; el filtrado se decanta, se lava con NaCl saturado, se seca y se evapora; se obtiene un aceite marrón, m =0,51 g.

Los compuestos de fórmula (III) y los intermedios de fórmula (IV), derivados de benzodioxina se preparan en forma racémica y se caracterizan en la tabla 2 siguiente:

35

TABLA 2
Preparación de los compuestos de fórmula (III)



Preparaciones	R5	R6	X = NO2 (IV), HCl RMN	X = NH2 (III) RMN
18	CH2-NEt2	H	18.1 1,00-1,10 ppm: m: 6H; 3,00-3,40 ppm: m: 6H; 4,00-4,50 ppm: m: 2H; 4,80-4,95 ppm: m: 1H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,65- 7,80 ppm: m: 2H	18.2 1,00 ppm: t: 6H; 2,45- 2,65 ppm: m: 6H; 3,80- 4,20 ppm: m: 3H; 4,70 ppm: se: 2H; 6,05-6,20 ppm: m: 2H; 6,60 ppm: d: 1H
19		H	19.1 2,85 ppm: s: 3H; 3,30- 3,80 ppm: m: 10H; 4,15- 4,50 ppm: m: 2H; 4,90- 5,10 ppm: m: 1H; 7,15 ppm: d: 1H; 7,75-7,90 ppm: m: 2H	19.2 2,15 ppm: s: 3H; 2,30- 2,60 ppm: m: 10H; 3,70- 4,30 ppm: m: 3H; 4,60 ppm: se: 2H; 6,00-6,10 ppm: m: 2H; 6,50 ppm: d: 1H
20	H	CH2-NEt2	20.1 1,20-1,30 ppm: m: 6H; 3,15-3,60 ppm: m: 6H; 4,10-4,60 ppm: m: 2H; 5,05 ppm: TE: 1H; 7,15 ppm: d: 1H; 7,75-7,90 ppm: m: 2H	20.2 0,90 ppm: t: 6H; 2,40- 2,60 ppm: m: 6H; 3,75- 4,25 ppm: m: 3H; 4,60 ppm: se: 2H; 5,95-6,10 ppm: m: 2H; 6,50 ppm: d: 1H

Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los proporcionados en la Tabla 3 siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. Cuando contienen un carbono asimétrico, estos compuestos se obtienen en forma racémica.

EJEMPLO 1: Compuesto N°2

5-((7-(((*terc*-Butilamino)carbonil)amino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1,3-benzodioxol-2-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 0,97 g del compuesto de la Preparación 2.2 y 1,40 g del compuesto de la Preparación 1 se lleva a reflujo en 15 mL de THF. Después de 6 horas el medio de reacción se concentra en vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en sílice con AcOEt/tolueno (2/3) y se vuelve a cromatografiar con CHCl₃/MeOH 98/2, y se obtienen 0,45 g de sólido amarillo identificado por espectrometría de masas, MH⁺ = 583.

EJEMPLO 2: Compuesto N°4

Ácido 5-((7-(((*terc*butilamino)carbonil)amino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido [2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1,3-benzodioxol-2-carboxílico.

A 0,25 g del éster obtenido en el Ejemplo anterior en 10 mL de metanol, se añaden 0,3 mL de sosa 2N. Después de 1 hora 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con AcOEt + H₂O y se lleva a pH = 4 con HCl 1N. La fase orgánica se decanta, se lava con H₂O y con NaCl saturado, se seca y se evapora. El resto sólido amarillo se recoge en éter, se tritura, se filtra y se seca. Se obtienen 205 mg de producto identificado por espectrometría de masas, MH⁺ = 569.

EJEMPLO 3: Compuesto N°3

5-((7-(((*terc*butilamino)carbonil)amino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido [2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1,3-benzodioxol-2-carboxamida.

Una mezcla de 0,62 g del compuesto de la Preparación 3.2 y 1,40 g del derivado sulfonado de la Preparación 1 se lleva a reflujo en 20 mL de THF. Después de 3 horas, el medio de reacción se concentra en vacío y el resto se cromatografía en sílice con CHCl₃/MeOH 97/3 v/v. Se obtienen 315 mg de sólido amarillo identificado por espectrometría de masas, MH⁺ = 568.

EJEMPLO 4: Compuesto N°9

N-(*terc*-Butil)-N'-(6-(2,6-diclorofenil)-2-((2-hidroximetil)-1,3-benzodioxol-5-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)urea.

A una mezcla de 350 mg del compuesto de la Preparación 4.2 y 937 mg del compuesto de la Preparación 1 en 15 mL de EtOH, se añaden 43 µl de HCl concentrado y se calienta a 55°C durante 6 horas. El medio de reacción se concentra en vacío y el resto se cromatografía en sílice y se obtienen 490 mg de sólido amarillo identificado por espectrometría de masas, MH⁺ = 555.

EJEMPLO 5: Compuesto N°6

5-((7-(((*tert*-Butilamino)carbonil)amino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido [2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1,3-benzodioxol-2-carbonitrilo.

A 1,00 g del compuesto de la Preparación 1 y 450 mg del compuesto de la Preparación 9.2 en 15 mL de EtOH, se añaden 50 µl de HCl concentrado y se lleva a
5 reflujo ligero. Después de 1 hora y media el medio de reacción se concentra en vacío. El resto se cromatografía en sílice con CHCl₃/AcOEt (90/10 ; v/v). Se obtienen 465 mg de sólido amarillo identificado por espectrometría de masas, MH⁺ = 550.

EJEMPLO 6: Compuesto N°12

N-(2-((Aminometil)-1,3-benzodioxol-5-il)amino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido [2,3-d]pirimidin-7-il)-N'-(*tert*-butil)urea.

A 530 mg del derivado nitrilo del Ejemplo anterior disuelto en 25 mL de THF, se añaden a -10°C en 30 minutos, 1,9 mL de disolución de LiAlH₄ 1M en THF. 15 minutos después de finalizar la adición, se añaden 1,5 mL de AcOEt y 10 mL de una
15 disolución saturada de NH₄Cl, y se deja que la temperatura vuelva a subir. Después de diluir con AcOEt, se lava con agua y con NaCl saturado. Después de secar, la fase orgánica se concentra en vacío y el resto se cromatografía en sílice con CHCl₃/MeOH (95/5 ; v/v). Se obtienen 165 mg de sólido amarillo identificado por espectrometría de masas, MH⁺ = 554.

EJEMPLO 7: Compuesto N°19

2-((5-((7-(((*tert*-Butilamino)carbonil)amino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido [2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1,3-benzodioxol-2-il)carbonil)hidrazina carboxilato de *tert*-butilo.

A 0,645 g del producto obtenido en la Preparación 1 y 0,63 g del producto obtenido en la Preparación 16.2 en 25 mL de etanol, se añaden 0,025 mL de HCl concentrado y se agita 5 horas a 70°C. El medio de reacción se evapora y el resto se
25 recoge en CHCl₃ que se lava con agua, con una disolución de NaHCO₃ saturada, con agua, con NaCl saturado, se seca y se evapora en vacío; el resto se cromatografía en sílice. Se obtienen 450 mg de sólido amarillo identificado por espectrometría de masas, MH⁺ = 683.

EJEMPLO 8: Compuesto N° 20

N-(*tert*-Butil)-N'-(6-(2,6-diclorofenil)-2-((2-hidrazinocarbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)urea.

360 mg del compuesto del Ejemplo anterior se agitan 45 minutos en una mezcla de 4 mL de CH₂Cl₂ y de 14 mL de TFA ; el medio de reacción se evapora en vacío; el
35 resto se recoge en CHCl₃ que se lava con H₂O, Na₂CO₃ al 15 % en agua, H₂O y una disolución saturada de NaCl ; después de secar el cloroformo se evapora en vacío, el

resto se tritura en éter, se filtra y se seca. Se obtienen 225 mg de sólido amarillo, $MH^+ = 583$.

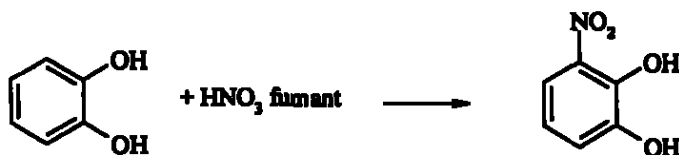
EJEMPLO 9: Compuesto N°34

431 mg del compuesto N° 33, se agitan 30 minutos a temperatura ambiente en 5mL de DCM y 5mL de TFA. Después de evaporar, el resto se recoge en una mezcla cloroformo/agua y se lleva a pH = 9 mediante la adición de una disolución acuosa de Na_2CO_3 15 %. La fase orgánica se decanta, se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl, se seca y se concentra bajo presión reducida. Se recogen 116 mg de un sólido.

$[M + H]^+ = 568$

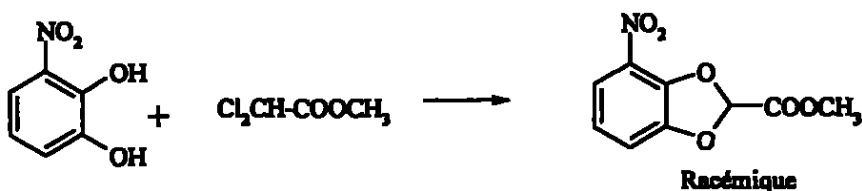
EJEMPLO 10: Compuesto N°35

Etapa 1:



Etapa realizada según el modo de operación descrito en *J. Organometall. Chem.* 1996, 507, 1-21.

Etapa 2:



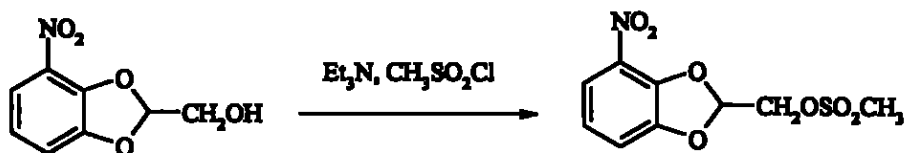
Etapa realizada según *J. Med. Chem.* 1988, 31, 84-91.

Etapa 3:



A 2,91 g del producto obtenido en la etapa anterior en 40 mL de metanol, se añaden a 8°C en 35 mn 800 mg de borohidruro de sodio. Después de 50 minutos, el medio de reacción se vierte sobre 150 mL de agua/hielo más 400 mL de acetato de etilo; después de 5 minutos de agitación, decantación, lavados de la fase orgánica con una disolución de $KHSO_4/K_2SO_4$ 5%, agua y disolución saturada de NaCl; después de secar y de evaporar la fase orgánica se aísla un sólido marrón: m = 2,25 g.

Etapa 4:

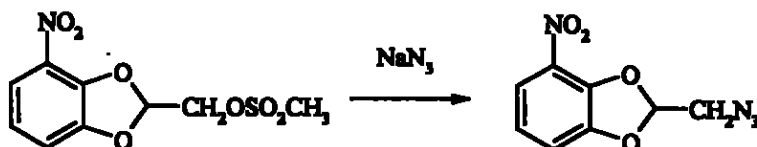


5

A 2,24 g del alcohol anterior en 60 mL de DCM, se añaden sucesivamente 1,43 g de trietilamina y en 25 minutos 1,67 g de cloruro de metano sulfonilo. Después de 45 minutos, el medio de reacción se diluye con 100 mL de DCM; se lava 2 veces con agua helada, 1 vez con una disolución saturada de NaCl, se seca y se concentra en vacío la fase orgánica. Se obtiene un sólido marrón, m = 3,01 g.

10

Etapa 5



15

Una mezcla de 3,0 g del producto obtenido en la etapa 4 y 1,82 g de nitruro de sodio se calienta durante 7h30 en 20 mL de DMF a 65°C. El medio de reacción se vierte sobre 75 mL de agua helada y 300 mL de éter. La fase orgánica se aísla, se lava varias veces con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca y se concentra en vacío para proporcionar un sólido marrón: m = 2,20 g.

20

Etapa 6:



25

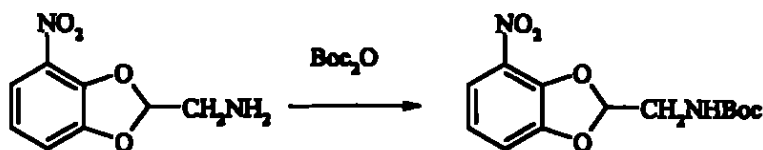
A 2,19 g del producto obtenido en la etapa 5, disuelto en 50 mL de acetato de etilo, se añaden en 15 minutos 4,33 g de trifenilfosfina y, después de 10 minutos, 1,8 mL de agua en 2 minutos. El medio de reacción se agita durante 1h40 a 60°C y se diluye con 150 mL de acetato de etilo. La disolución así obtenida se lava 2 veces con agua, 1 vez con una disolución saturada de NaCl, se seca y se evapora. El resto de la evaporación se disuelve en una mezcla de 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de éter etílico y se extrae 2 veces con 50 mL de HCl 1N. Las fases acuosas ácidas se juntan y se extraen con una mezcla de 25 mL de acetato de etilo y 25 mL de éter etílico y se ponen en contacto con 300 mL de acetato de etilo y el pH se lleva a 9 con NaOH 10N. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua, con una disolución saturada de NaHCO₃, con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica residual se seca y se concentra en vacío. Se obtiene un aceite m = 1,40 g.

30

35

81

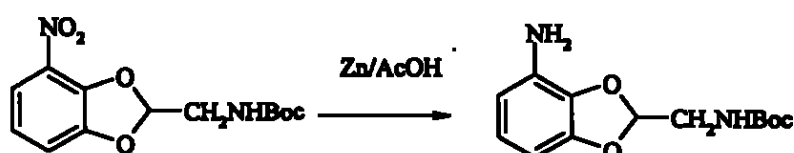
Etapa 7:



A 1,39 g de la amina obtenida en la etapa 6 en 35 mL de DCM, se añaden a 5°C 0,35 g de trietilamina y 1,75 g de Boc_2O en un periodo de 10 minutos. Después de 1 noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con 150 mL de DCM, se lava con agua, con una disolución de $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 5%, con agua y con una disolución saturada de NaCl . Después de secar y de evaporar el DCM, el sólido obtenido se disuelve en la cantidad mínima posible de éter etílico y se añade heptano hasta la precipitación total. Se obtiene un sólido : m = 1,90 g.

RMN: 1,30 ppm :s :9H ; 3,40-3,55 ppm :mt :2H ; 6,55 ppm :t :1H ; 7,00 ppm :t :1H ; 7,15-7,30 ppm :mt :2H ; 7,55 ppm :d :1H.

Etapa 8:



A 0,60 g del producto obtenido en la etapa 7 en 25 mL de THF se añaden 1,96 g de cinc en polvo y, a -3°C 2 mL de AcOH durante 25 minutos. Al finalizar la adición, se deja que el medio de reacción vuelva a temperatura ambiente. Después de 1h15, el medio de reacción se filtra, el filtrado se diluye con 150 mL de acetato de etilo y 30 mL de agua y el pH se lleva a 9 mediante la adición de una disolución de Na_2CO_3 15 %. Después de decantar, la fase orgánica se aísla, se lava con una disolución de NaHCO_3 saturada, con agua y con una disolución de NaCl saturada. La fase orgánica se aísla, se seca y se concentra bajo presión reducida. Se recogen 0,53 mg de un aceite amarillo viscoso.

RMN: 1,35 ppm :s :9H ; 3,30 ppm :mt :2H ; 4,80 ppm :s :2H ; 6,05 ppm :t :1H ; 6,10-6,25 ppm :mt :2H ; 6,50 ppm :t :1H ; 7,10 ppm :t :1H..

Etapa 9:

Acoplamiento para la obtención del compuesto 35, en condiciones estandarizadas tales como las descritas anteriormente.

EJEMPLO 11: Compuesto N°45

1,035 mL de DIPEA y 0,675g de ácido formamidinilsulfónico ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{SO}_3\text{H}$) se añaden a 1g del compuesto 12 disuelto en 15 mL de metanol y 2 mL de

DMF. Después de una noche de agitación a 25°C, se añade agua al medio de reacción, el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida. El producto bruto se somete a cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de 10 a 50% de MeOH en DCM. Se obtienen 170mg de sólido, salificado con un mol/mol de H₂SO₄. MS: MH⁺ = 596

EJEMPLO 12: Compuesto N°39

Preparación 39.1

A 555 mg del compuesto 9 (ejemplo 4) en 10 mL de DCM, se añaden a 5°C, 0,11 mL de piridina y, en 15 minutos, 0,20 mL de anhídrido tríflico diluido en 2 mL de DCM. Después de 45 minutos, el medio de reacción se diluye con 50 mL de DCM, se lava sucesivamente con agua helada, con agua, con una disolución de KHSO₄/K₂SO₄ 5%, con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca y se concentra bajo presión reducida. Se recogen 593 mg de sólido.

RMN ¹H: 1,40 ppm: s: 9H; 4,65 ppm: se: 2H; 6,50 ppm: t: 1H; 6,90 ppm: d: 1H; 7,40 ppm: de: 1H; 7,50 – 7,70 ppm: m: 3H; 8,00 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,20 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,15 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.

Preparación 39.2

A 579 mg del compuesto obtenido en la etapa 39.1 en 10 mL de DCM se añaden 0,17 mL de morfolina. El medio de reacción se agita 3h30 a temperatura ambiente, y el conjunto se evapora bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de 0 a 20 % de AcOEt en DCM. Se recogen 300 mg de polvo amarillo. MS: MH⁺ = 624.

EJEMPLO 13: Compuestos N° 40-43

Los compuestos 40 a 43 se preparan de la misma manera que el compuesto 39 citado en el ejemplo 12, utilizando el compuesto obtenido en la etapa 39.1 y reemplazando la morfolina de la etapa 39.2 por, respectivamente, *terc*-butilamina, 1-Boc-piperacina; ciclopropilamina; *cis*-2,6-dimetilpiperidina.

EJEMPLO 14: Compuesto N°44

El compuesto N° 44 se obtiene por desprotección del compuesto 41 obtenido en el ejemplo 13 mediante el método descrito anteriormente utilizando TFA.

EJEMPLO 15: Compuestos N° 46-48

El compuesto 12 se hace reaccionar con un ácido en forma activada, por ejemplo, anhídrido, cloruro de ácido, o ácido + agente de acoplamiento, por ejemplo, DCCI, BOP.

Así, los compuestos 46 a 48 resultan de la reacción entre el compuesto 12 y, respectivamente, anhídrido acético, cloruro de benzoilo y cloruro de

ciclopropanocarbonilo.

EJEMPLO 16: Compuesto N° 49

444 mg del compuesto 12 en 12 mL de acetonitrilo se enfrían a 5°C. Se añaden 0,14 mL de trietilamina y 0,075 mL de cloruro de metanosulfonilo. Después de 40 minutos de agitación a 25°C, el medio de reacción se recoge en AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca y se evapora bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de 0 a 5 % de metanol en cloroformo. Se obtienen 220 mg de sólido. MS : MH^+ = 632.

EJEMPLO 17: Compuesto N°50

A 284 mg del compuesto 4 (ejemplo 2) en 5 mL de DMF se añaden 40 mg de tercbutilamina, 71 mg de diisopropilamina y 176 mg de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU). El medio de reacción se agita una hora a 25°C y se diluye con AcOEt. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con una disolución saturada de $NaHCO_3$, con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se evapora bajo presión reducida y el resto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de 0 a 5% de metanol en DCM. Se obtienen 196 mg de un sólido amarillo. MS: MH^+ = 624.

EJEMPLO 18: Compuestos N° 51-54

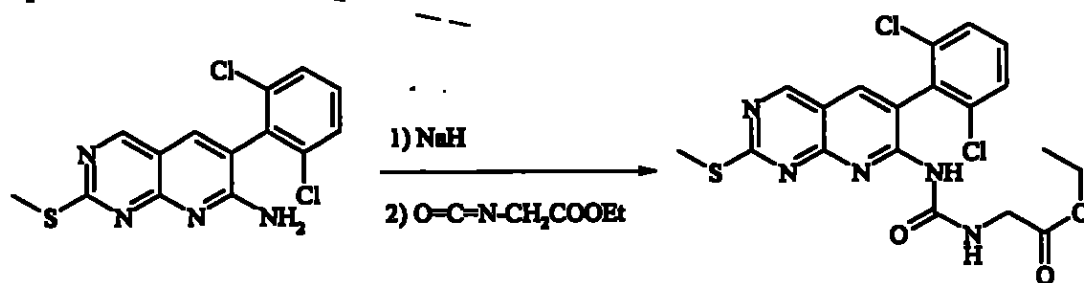
Los compuestos 51 a 54 se preparan de la misma manera que el compuesto 50 partiendo del compuesto 4 reemplazando la tercbutilamina por, respectivamente, ciclopropilamina, pirrolidina, N-isopropil-metilamina y metilamina.

EJEMPLO 19: Compuesto N°62

819 mg del compuesto descrito en la preparación 1 y 0,314 mg de 6-amino-2,3-dihidro-benzo[b]furano, que puede prepararse según *Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica*, 1977, Vol. 12, 231-235, se agitan 3 horas a 70°C en 25 mL de alcohol absoluto que contiene 0,02mL de HCl concentrado. Después de enfriar, el precipitado se filtra, se lava con MeOH templado y con Et_2O . Se recogen 637 mg de un sólido amarillo que funde a 197°C. MS: MH^+ = 523

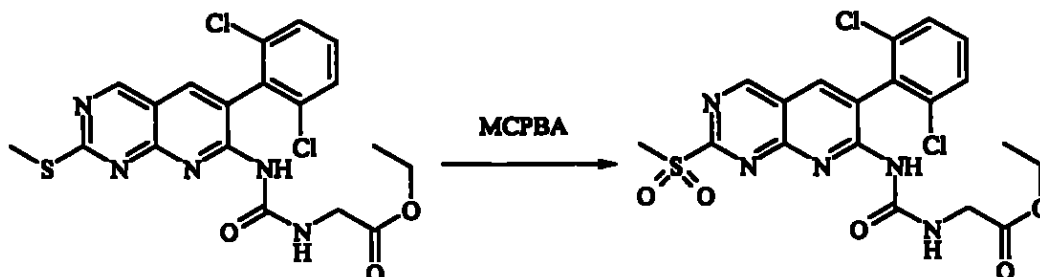
EJEMPLO 20: Compuesto N°69

Etapla 1



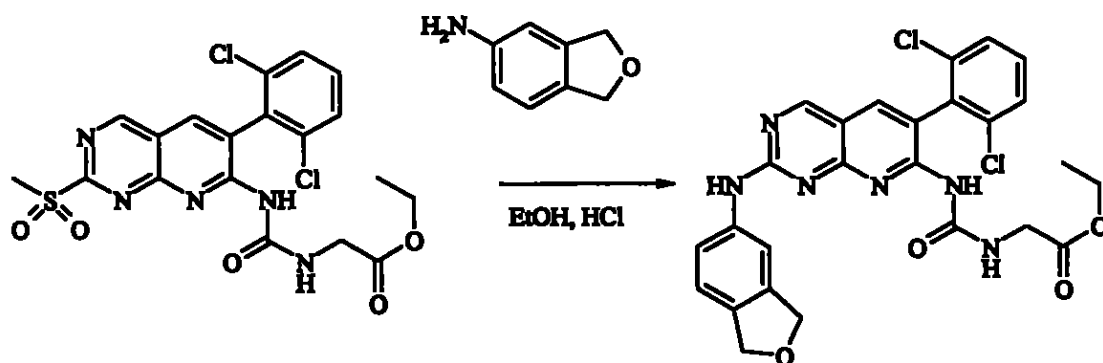
A 3,0 g del producto obtenido en la etapa 1.4 en 25 mL de DMF se añaden en 10 minutos 432 mg de NaH al 60 %. Después de 30 minutos con agitación, se añaden 1,40 g de isocianatoacetato de etilo en 10 minutos y el medio de reacción se deja 3h30 con agitación a temperatura ambiente. El medio de reacción se extrae con AcOEt, se lava sucesivamente con agua, una disolución de KHSO₄/K₂SO₄ 5%, agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se concentra en vacío y el producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyente: CHCl₃/AcOEt 85/15 v/v para obtener 1,52 g del producto esperado.

Etapa 2



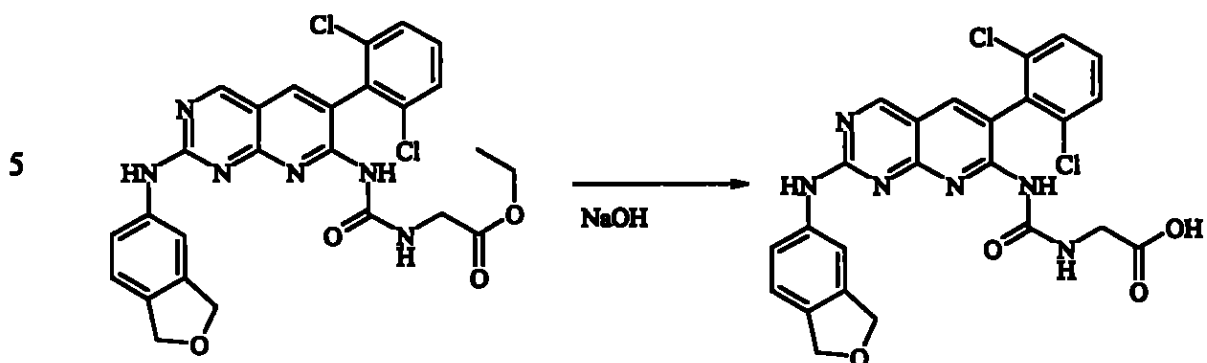
El producto obtenido en la etapa 1 se oxida con ácido metacloroperbenzoico (MCPBA) según el procedimiento descrito en la preparación 1.6. Se obtienen 900 mg del producto esperado en forma de un sólido beige.

Etapa 3



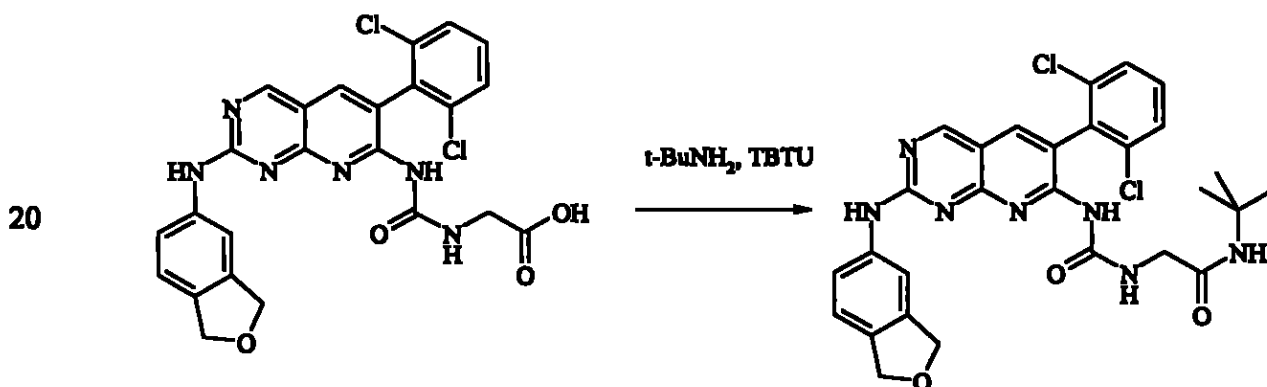
Se calientan 798 mg del producto de la etapa 2 y 295 mg de 1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina a 65°C durante 6 horas en presencia de 15 mL de EtOH y de 0,06 mL de HCl concentrado. El medio de reacción se diluye con CHCl₃ y agua y se lleva la fase acuosa a pH = 9 mediante la adición de una disolución saturada de NaHCO₃. Después de decantar, la fase orgánica se aísla, se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl, se seca y se concentra bajo presión reducida. El producto se cristaliza en AcOEt. Se recogen 0,67 mg de un sólido amarillo.

Etapa 4



0,66 g del éster obtenido en la etapa 3 en 25 mL de etanol y 2 mL de DMF se tratan con 1,5 mL de NaOH 2N durante 5 horas. El medio de reacción se diluye con CHCl_3 y se lleva a pH = 4 con HCl 1N y se decanta. La fase orgánica se aísla, se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl, se seca y se concentra bajo presión reducida para obtener 0,61 g de un polvo amarillo.

Etapa 5



25

Se agitan 105 mg del producto obtenido en la etapa 4, 16 mg de *tert*-butilamina, 28 mg de DIPEA (diisopropiletilamina) y 70 mg de TBTU durante 1h15 en 2,5 mL de DMF. El medio de reacción se extrae con CHCl_3 , la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, una disolución de $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 5%, una disolución saturada de NaCl, se seca y se evapora bajo presión reducida. El producto bruto se

30

cromatografía en sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 94/6 v/v. Se obtienen 90 mg del producto esperado en forma de un sólido amarillo. MS: $\text{MH}^+ = 580$.

EJEMPLO 21: Compuestos 31 y 32

El compuesto 12, preparado en el ejemplo 6, puede ser objeto de una separación de sus enantiómeros mediante cromatografía en fase estacionaria quiral como sigue:

5

Técnica	Berger Prep SFC
Detección	UV 230 nm
Fase estacionaria	Chiralpack AD-H 250 x 21 mm (5µm)
Fase móvil	60% / 40% CO ₂ / (Etanol + 0,5% isopropilamina)
Flujo	50 mL/minuto
Presión	100 bares
Número de inyecciones	Acumulación de 350 inyecciones de 28 mg

10

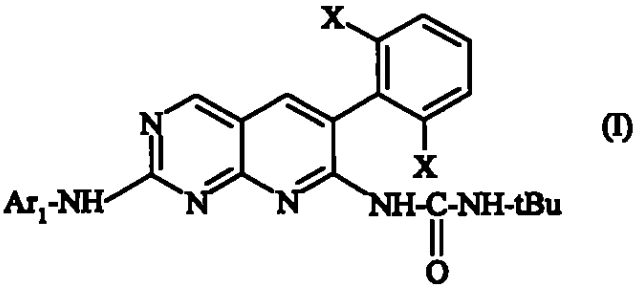
A partir de 10 g de mezcla racémica, después de la separación, se obtienen 4,147 g del enantiómero dextrógiro (compuesto 31) y 4,077 g del enantiómero levógiro (compuesto 32).

15

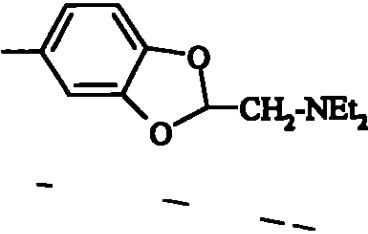
Las tablas 3 y 4 siguientes, ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos según la invención . En estas tablas, Me, Et, iPr y tBu representan respectivamente los grupos metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo, y Boc representa el grupo *terc*-butoxicarbonilo. Salvo indicación contraria, los productos que comprenden un carbono asimétrico se obtienen en forma racémica.

TABLA 3

20



25

Compuestos	Ar ₁	X	Caracterización RMN
1		- Cl	0,90 ppm: t: 6H; 1,40 ppm: s: 9H; 2,55 ppm: qd: 4H; 2,80 ppm: de : 2H; 6,15 ppm: t: 1H; 6,70 ppm: d: 1H; 7,20 ppm: de : 1H; 7,40-7,65 ppm: m: 3H; 7,95 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,05 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.

35

5

10

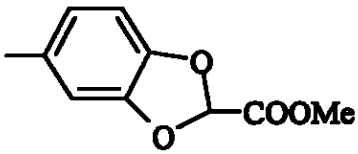
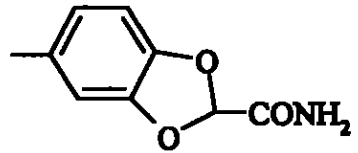
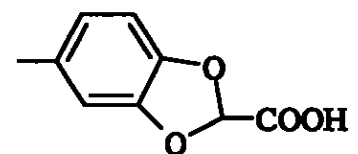
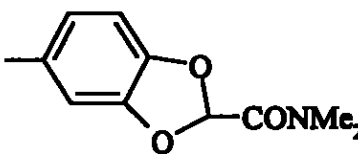
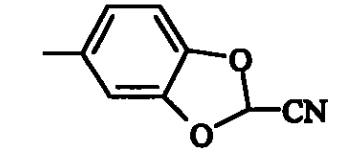
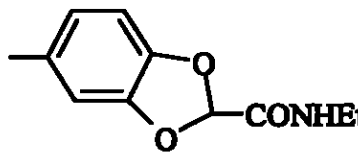
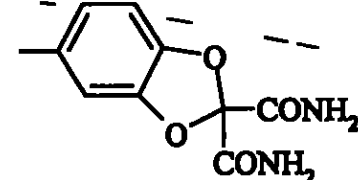
15

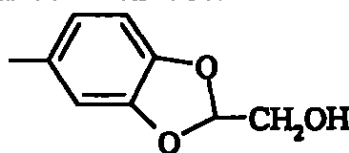
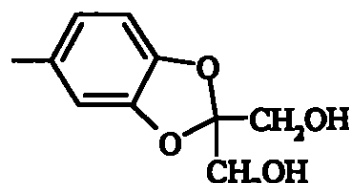
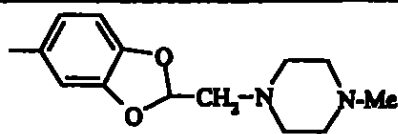
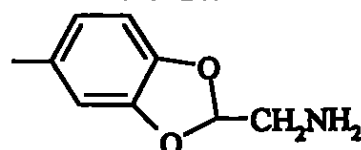
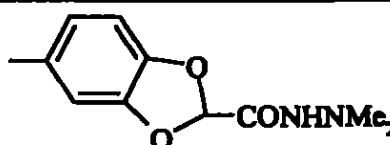
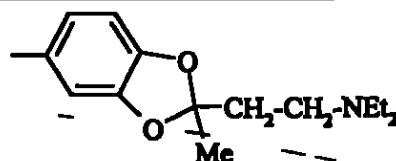
20

25

30

35

2		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 3,75 ppm: s: 3H; 6,65 ppm: s: 1H; 6,90 ppm: d: 1H; 7,25-7,65 ppm: m: 4H; 8,00 ppm: se: 2H; 8,20 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,15 ppm: s: 1H; 10,65: s: 1H.
3		- Cl	1,35 ppm: s: 9H; 6,20 ppm: s: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,25-8,05 ppm: m: 9H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,55 ppm: s: 1H.
4		- Cl	1,45 ppm: s: 9H; 6,60 ppm: s: 1H; 7,00 ppm: d: 1H; 7,40-7,75 ppm: m: 4H; 8,10 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,25 ppm: s: 1H; 9,15 ppm: s: 1H; 10,20 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H; 14 ppm: se: 1H.
5		- Cl	1,45 ppm: s: 9H; 2,95 ppm: s: 3H; 3,15 ppm: s: 3H; 6,90 ppm: d: 1H; 7,05 ppm: s: 1H; 7,35 ppm: de: 1H; 7,50-7,75 ppm: m: 3H; 8,05 ppm: se: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 8,20 ppm: s: 1H; 9,15 ppm: s: 1H; 10,20 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
6		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,35-7,65 ppm: m: 5H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,20 ppm: s: 1H; 8,30 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,25 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H.
7		- Cl	1,05 ppm: t: 3H; 1,40 ppm: s: 9H; 3,10 ppm: qt: 2H; 6,30 ppm: s: 1H; 6,90 ppm: d: 1H; 7,30-7,65 ppm: m: 4H; 7,85 ppm: s: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,55 ppm: t: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
8		- Cl	1,45 ppm: s: 9H; 6,85 ppm: d: 1H; 7,50-7,90 ppm: m: 9H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,10 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.

5	9		- Cl	1,50 ppm: s: 9H; 3,80 ppm: m: 2H; 5,35 ppm: t: 1H; 6,25 ppm: t: 1H; 6,85 ppm: d: 1H; 7,40-8,25 ppm: m: 7H; 9,10 ppm: s: 1H; 10,15 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H.
10	10		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 3,60 ppm: d: 4H; 5,15 ppm: t: 2H; 6,60 ppm: d: 1H; 7,30-7,60 ppm: m: 5H; 7,95 ppm: s: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 9,95 ppm: s: 1H; 10,55 ppm: s: 1H.
15	11	 2 HCl	- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 2,80 ppm: s: 3H; 3,20-3,70 ppm: m: 10H; 6,65 ppm: TE: 1H; 6,95 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: de : 1H; 7,50-7,75 ppm: m: 3H; 7,95 ppm: se: 1H; 8,25 ppm: s: 1H; 9,15 ppm: s: 1H; 10,40 ppm: se: 2H; 11,50 ppm: se: 1H.
20	12		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,55 ppm: se: 2H; 2,90 ppm: d: 2H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de : 1H; 7,45-7,70 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
25	13		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 2,45 ppm: s: 6H; 6,20 ppm: s: 1H; 6,80-6,95 ppm: m: 2H; 7,30-7,70 ppm: m: 4H; 7,85-8,15 ppm: m: 3H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
30	14		- Cl	0,95 ppm: t: 6H; 1,40 ppm: s: 9H; 1,60 ppm: s: 3H; 1,95-2,05 ppm: m: 2H; 2,35-2,70 ppm: m: 6H; 6,70 ppm: d: 1H; 7,20 ppm: de : 1H; 7,40-7,70 ppm: m: 3H; 7,90 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
35				

5

10

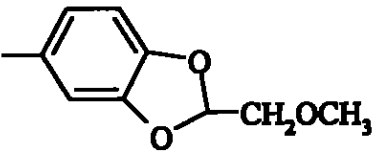
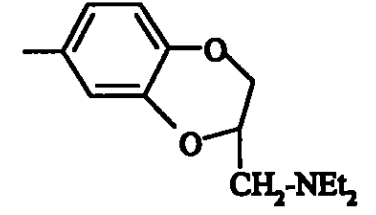
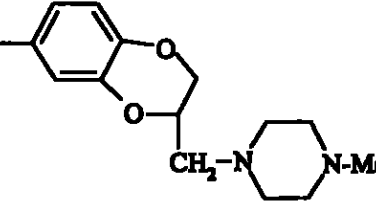
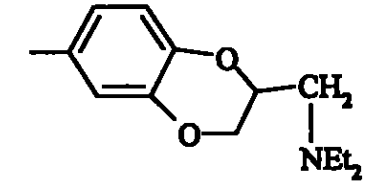
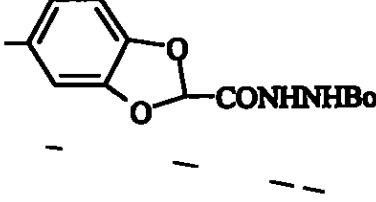
15

20

25

30

35

15		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 3,40 ppm: s: 3H; 3,65 ppm: d: 2H; 6,30 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: dd: 1H; 7,45-7,60 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: s: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
16		- Cl	0,85 ppm: t: 6H; 1,35 ppm: s: 9H; 2,40-2,60 ppm: m: 6H; 3,80-4,20 ppm: m: 3H; 6,65 ppm: d: 1H; 7,15 ppm: de: 1H; 7,40-7,60 ppm: m: 3H; 7,80 ppm: se: 1H; 7,95 ppm: s: 1H; 8,00 ppm: se: 1H; 8,95 ppm: s: 1H; 9,95 ppm: s: 1H; 10,50 ppm: s: 1H.
17		- Cl	1,50 ppm: s: 9H; 2,20 ppm: s: 3H; 2,40-2,60 ppm: m: 10H; 3,90-4,40 ppm: m: 3H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: de: 1H; 7,55-7,75 ppm: m: 3H; 8,00 ppm: se: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 8,20 ppm: s: 1H; 9,10 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
18		- Cl	0,95 ppm: t: 6H; 1,40 ppm: s: 9H; 2,40-2,70 ppm: m: 6H; 3,90-4,35 ppm: m: 3H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,35-7,65 ppm: m: 4H; 7,90 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
19		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,45 ppm: s: 9H; 6,45 ppm: s: 1H; 6,85 ppm: s: 1H; 7,40-7,70 ppm: m: 4H; 7,90 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,90 ppm: se: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,40 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.

5

10

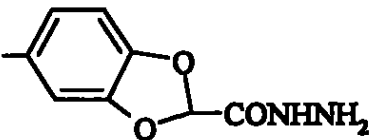
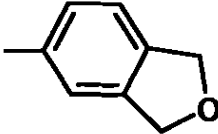
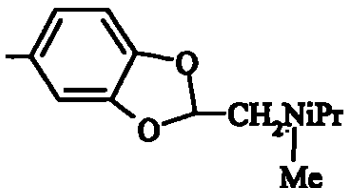
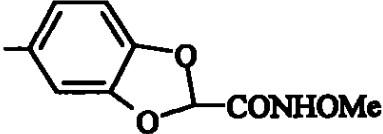
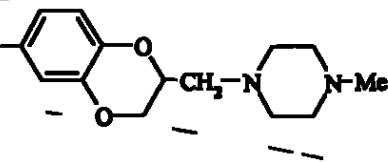
15

20

25

30

35

20		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 4,50 ppm: se: 2H; 6,45 ppm: s: 1H; 6,60 ppm: d: 1H; 7,30-7,70 ppm: m: 4H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 9,80 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
21		- Cl	1,45 ppm: s: 9H; 5,00 ppm: s: 4H; 7,25 ppm: d: 1H; 7,45-7,75 ppm: m: 4H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 8,35 ppm: se: 1H; 9,10 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: se: 1H; 10,70 ppm: se: 1H.
22		- Cl	0,95 ppm: d: 6H; 1,40 ppm: s: 9H; 2,25 ppm: s: 3H; 2,70-2,85 ppm: m: 3H; 6,20 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de: 1H; 7,45-7,65 ppm: m: 3H; 7,95 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: se: 1H; 10,70 ppm: se: 1H.
23		- Cl	1,45 ppm: s: 9H; 3,60 ppm: s: 3H; 6,35 ppm: s: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,35-7,65 ppm: m: 4H; 7,90 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: se: 1H; 10,60 ppm: se: 1H; 11,90 ppm: se: 1H.
24		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 2,20-2,60 ppm: m: 13H ; 3,80-4,30 ppm: m: 3H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de: 1H; 7,45-7,70 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,05 ppm: se: 1H; 10,70 ppm: se: 1H.

5

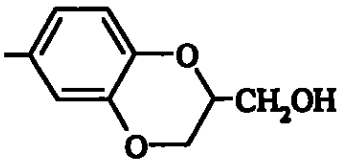
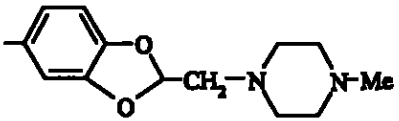
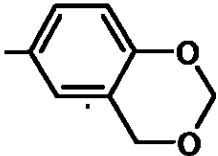
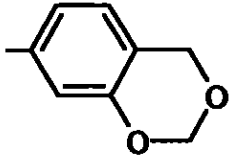
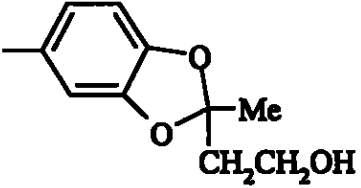
10

15

20

25

30

25		- Cl	1,45 ppm: s: 9H; 3,55-3,65 ppm: m: 2H; 3,90-4,30 ppm: m: 3H; 5,05 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: dd: 1H; 7,45- 7,70 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: se: 1H; 10,70 ppm: se: 1H.
26		Me	1,40 ppm: s: 9H; 2,00 ppm: s: 6H; 2,20 ppm: s: 3H; 2,40-2,75 ppm: m: 10H; 6,25 ppm: t: 1H; 6,45 ppm: s: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,15-7,40 ppm: m: 4H; 7,95 ppm: s: 1H; 8,05 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: se: 1H; 10,50 ppm: se: 1H.
27		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 4,80 ppm: s: 2H; 5,25 ppm: s: 2H; 6,70 ppm: d: 1H; 7,45-7,70 ppm: m: 4H; 7,90-8,10 ppm: m: 3H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: se: 1H; 10,50 ppm: se: 1H.
28		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 4,80 ppm: s: 2H; 5,25 ppm: s: 2H; 6,90 ppm: d: 1H; 7,40- 7,70 ppm: m: 4H; 7,90 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,10 ppm: s: 1H; 10,20 ppm: se: 1H; 10,70 ppm: se: 1H.
29		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,60 ppm: s: 3H; 2,05 ppm: t: 2H; 3,60 ppm: t: 2H; 3,60 ppm: se: 1H; 6,70 ppm: d: 1H; 7,20 ppm: de: 1H; 7,40-7,70 ppm: m: 3H; 7,80 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,20 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: se: 1H; 10,70 ppm: se: 1H.

35

5

10

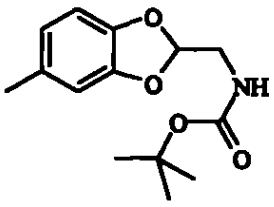
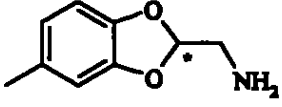
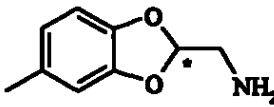
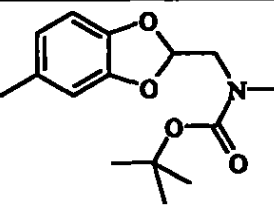
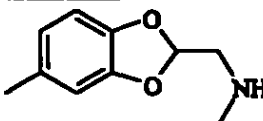
15

20

25

30

35

30		- Cl	1,30 ppm: s: 9H; 1,40 ppm: s: 9H; 3,30 ppm – 3,40 ppm : mt: 2H; 6,15 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,15 ppm: t: 1H; 7,35 ppm: de : 1H; 7,45-7,65 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,05 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
31	 Dextrogyre: $[\alpha]_D = +67,6^\circ$, (C = 0,5; MeOH)	- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,55 ppm: se: 2H; 2,90 ppm: d: 2H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de : 1H; 7,45-7,70 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
32	 Lévoogyre: $[\alpha]_D = -67,5^\circ$ (C = 0,5; MeOH)	- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,55 ppm: se: 2H; 2,90 ppm: d: 2H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de : 1H; 7,45-7,70 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
33		- Cl	1,35 ppm: s: 9H; 1,40 ppm: s: 9H; 2,85 ppm: se: 3H; 3,60 ppm: d: 2H; 6,30 ppm: t: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de : 1H; 7,45-7,70 ppm: m: 3H; 8,00 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
34		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,80 ppm: se: 1H; 2,30 ppm: s: 3H; 2,85 ppm: d: 2H; 6,20 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: dd: 1H; 7,45-7,65 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.

5

10

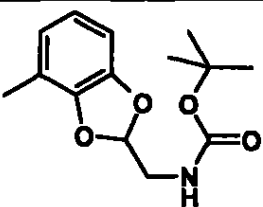
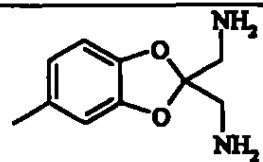
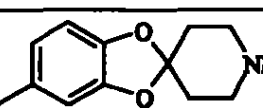
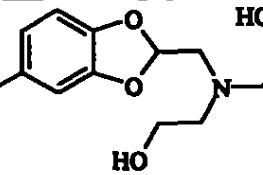
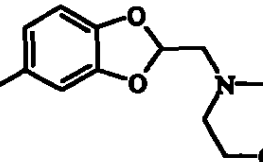
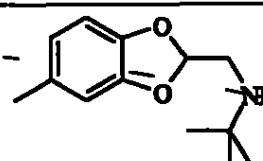
15

20

25

30

35

35		- Cl	1,35 ppm: s: 9H; 1,40 ppm: s: 9H; 3,25 ppm – 3,40 ppm : m: 2H; 6,25 ppm: t: 1H; 6,65 ppm – 6,80 ppm : mt: 2H; 7,10 ppm: t: 1H; 7,50 ppm – 7,65 ppm : m: 4H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H; 10,40 ppm: s: 1H.
36		- Cl	1,40 – 1,60 ppm : m + s: 13H; 2,90 ppm: s: 4H; 6,70 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,60 ppm : se: 4H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,20 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
37		- Cl	LC/MS: MH ⁺ = 594
38		- Cl	1,45 ppm: s: 9H; 2,70 ppm: t: 4H; 3,00 ppm: d: 2H; 3,45 ppm: qd: 4H; 4,35 ppm: t: 2H; 6,20 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: d: 1H; 7,50 ppm – 7,70 ppm : m: 3H; 7,90 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
39		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 2,60 ppm: TE: 4H; 2,80 ppm: TE: 2H; 3,55 ppm: t: 4H; 6,30 ppm: t: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m: 3H; 8,00 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H.
40		- Cl	1,00 ppm: s: 9H; 1,45 ppm: s: 9H; 2,90 ppm: d: 2H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de : 1H; 7,40 ppm – 7,65 ppm : m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.

5

10

15

20

25

30

41		- Cl	1,35 ppm: s: 9H; 1,45 ppm: s: 9H; 2,45 ppm – 2,60 ppm : mt: 4H; 2,85: TE: 2H; 3,25 – 3,35 ppm : mt: 4H; 6,30 ppm: t: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m: 3H; 8,05 ppm: s: 2H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
42		- Cl	0,20 ppm: mt: 2H; 0,35 ppm: mt: 2H; 1,40 ppm: s: 9H; 2,20 ppm: mt: 1H; 2,35 ppm: se: 1H; 2,95 ppm: d: 2H; 6,20 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,60 ppm : m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
43		- Cl	1,05 ppm: s: 3H; 1,10 ppm: s: 3H; 1,40 ppm: s: 9H; 1,10 – 1,60 ppm : m: 6H; 2,45 – 2,65 ppm : m: 2H; 3,00 ppm: d: 2H; 6,15 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm : m: 3H; 7,95 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,05 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
44		- Cl	(DMSO + TFA) 1,30 ppm : s: 9H; 3,40 – 3,90 ppm : m: 10H; 6,75 ppm: t: 1H; 6,95 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de : 1H; 7,55 ppm – 7,75 ppm : m: 4H; 8,55 ppm: se: 1H; 9,20 ppm: s: 1H.
45		- Cl	(DMSO + TFA) 1,35 ppm : s: 9H; 3,75 ppm: d: 2H; 6,35 ppm: t: 1H; 6,90 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,75 ppm : m: 4H; 8,40 ppm: s: 1H; 9,25 ppm: s: 1H.

35

5

10

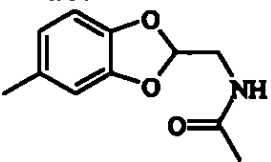
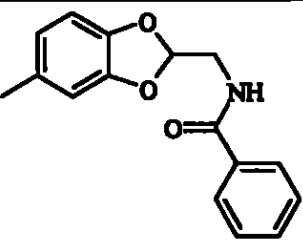
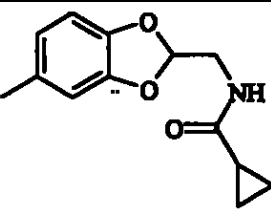
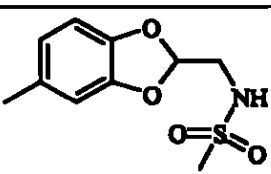
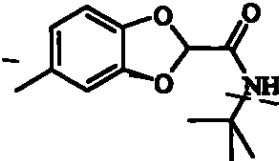
15

20

25

30

35

46		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,80 ppm: s: 3H; 3,50 ppm: de: 2H; 6,15 ppm: t: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: de: 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 8,20 ppm: t: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
47		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 3,70 ppm: TE: 2H; 6,35 ppm: t: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de: 1H; 7,35 ppm – 7,70 ppm: m: 6H; 7,85 ppm: d: 2H; 8,00 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 8,80 ppm: t: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
48		- Cl	0,60 – 0,75 ppm: m: 4H; 1,40 ppm: s: 9H; 1,60 ppm: mt: 1H; 3,55 ppm: mt: 2H; 6,20 ppm: t: 1H; 6,70 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: de: 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: se: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 8,40 ppm: t: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,05 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
49		- Cl	1,45 ppm: s: 9H; 2,95 ppm: s: 3H; 3,40 ppm: mt: 2H; 6,25 ppm: t: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,40 ppm: de: 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm: m: 4H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
50		- Cl	1,25 ppm: s: 9H; 1,40 ppm: s: 9H; 6,25 ppm: s: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de: 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm: m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 2H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H.

5

10

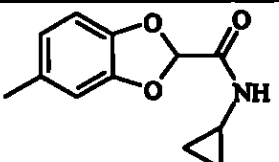
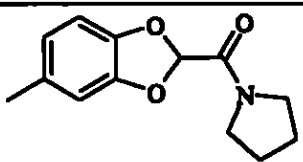
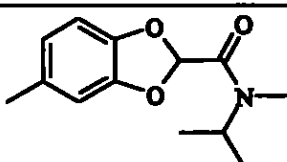
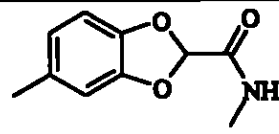
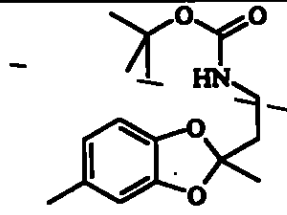
15

20

25

30

35

51		- Cl	0,40 – 0,70 ppm : mt: 4H; 1,40 ppm: s: 9H; 2,70 ppm: mt: 1H; 6,30 ppm: s: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,40 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm : m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 8,60 ppm: d: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
52		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,70 – 1,95 ppm : m: 4H; 3,35 ppm: t: 2H; 3,60 ppm: t: 2H; 6,75 ppm: s: 1H; 6,85 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm : m: 3H; 8,00 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
53		- Cl	1,05 ppm: d: 3H; 1,20 ppm: d: 3H; 1,40 ppm: s: 9H; 2,70 ppm y 2,90 ppm : 2s: 3H; 4,20 – 4,60 ppm : m: 1H; 6,80 – 7,05 ppm : mt: 2H; 7,30 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm : m: 3H; 8,00 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,15 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
54		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 2,65 ppm: d: 3H; 6,35 ppm: s: 1H; 6,85 ppm: d: 1H; 7,40 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm : m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 1H; 8,50 ppm: qd: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
55		- Cl	1,35 ppm: s: 9H; 1,40 ppm: s: 9H; 1,60 ppm: s: 3H; 2,65 ppm: t: 2H; 3,00 – 3,20 ppm : mt: 2H; 6,70 ppm: d: 1H; 6,80 ppm: t: 1H; 7,20 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m: 3H; 7,80 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 2H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.

5

10

15

20

25

30

35

56		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,60 ppm: s: 3H; 2,00 ppm: t: 2H; 2,70 ppm: t: 2H; 6,70 ppm: d: 1H; 7,20 ppm: de: 1H; 7,50 ppm – 7,70 ppm: m: 4H; 7,80 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
57		- Cl	1,35 ppm: s: 9H; 1,45 ppm: s: 9H; 2,00 ppm: qd: 2H; 3,10: qd: 2H; 6,20 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 6,95 ppm: t: 1H; 7,30 ppm: de: 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm: m: 3H; 7,90 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
58		- Cl	(DMSO + TFA) 1,25 ppm: s: 9H; 2,20 ppm: qd: 2H; 3,00 ppm: t: 2H; 6,30 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de: 1H; 7,50 – 7,70 ppm: m: 4H; 8,50 ppm: s: 1H; 9,15 ppm: s: 1H.
59		- Cl	1,45 ppm: s: 9H; 3,50 – 4,35 ppm: m: 5H; 5,05 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: de: 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm: m: 3H; 7,90 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
60		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 2,70 – 2,85 ppm: m: 2H; 3,90 – 4,05 ppm: m: 2H; 4,35 ppm: d: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: de: 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm: m: 4H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.

5

10

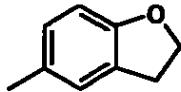
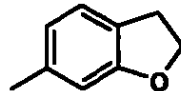
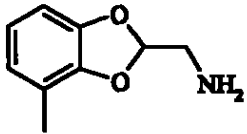
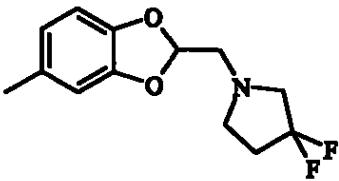
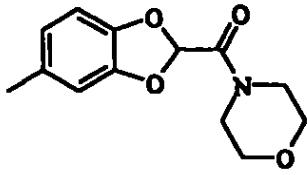
15

20

25

30

35

61		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 3,15 ppm: t: 2H; 4,50 ppm: t: 2H; 6,65 ppm: d: 1H; 7,45 ppm – 7,65 ppm : m: 4H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,05 ppm: se: 1H; 8,30 ppm: se: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
62		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 3,10 ppm: t: 2H; 4,50 ppm: t: 2H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: dd: 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m: 3H; 7,75 ppm: s: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
63		- Cl	1,35 ppm: s: 9H; 1,40 – 1,75 ppm : m: 2H; 2,90 ppm: d: 2H; 6,15 ppm: t: 1H; 6,60 ppm – 6,80 ppm : mt: 2H; 7,40 ppm – 7,65 ppm : mt: 4H; 8,05 ppm: s: 2H; 9,05 ppm: s: 1H; 9,35 ppm: s: 1H; 10,45 ppm: s: 1H.
64		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 2,10 – 2,35 ppm : mt: 2H; 2,80 ppm – 3,15 ppm : m: 6H; 6,30 ppm: t: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m: 3H; 8,05 ppm: s: 2H; 8,15 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
65		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 3,40 – 3,70 ppm : m: 8H; 6,85 ppm: d: 1H; 7,00 ppm: s: 1H; 7,30 ppm: dd: 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m: 3H; 8,05 ppm: s: 2H; 8,15 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.

5

10

15

20

25

30

35

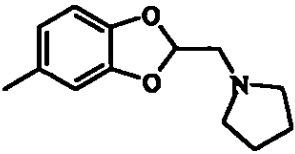
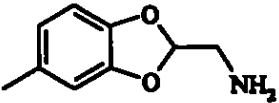
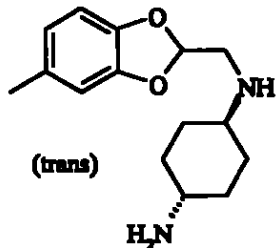
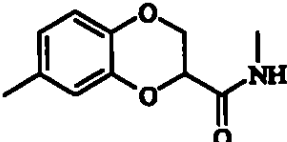
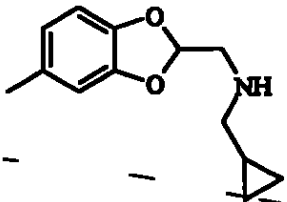
66		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 1,60 – 1,75 ppm : m: 4H; 2,50 ppm – 2,65 ppm : m: 4H; 2,75 ppm – 3,00 ppm : mt: 2H; 6,25 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de : 1H; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m: 3H; 7,95 ppm: s: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
67		Br	1,40 ppm: s: 9H; 1,60 ppm: se: 2H; 2,90 ppm: d: 2H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,20 ppm – 7,40 ppm : m: 2H; 7,70 ppm – 7,85 ppm : d: 4H; 8,00 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,05 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
68		- Cl	0,95 ppm: t: 4H; 1,35 ppm: s: 9H; 1,60 – 1,80 ppm : m: 4H; 2,25 ppm – 2,45 ppm : m: 2H; 2,85 ppm: d: 2H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,70 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: d: 1H; 7,40 ppm – 7,60 ppm : m: 3H; 7,85 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
80		- Cl	1,40 ppm: s: 9H; 2,65 ppm: d: 3H; 4,10 – 4,35 ppm : mt: 2H; 4,65 – 4,75 ppm : mt: 1H; 6,80 ppm: d: 1H; 7,35 ppm: dd: 1H; 7,45 – 7,70 ppm : mt: 3H; 8,00 – 8,15 ppm : m: 4H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
81		- Cl	0,00 – 0,10 ppm : m: 2H; 0,30 – 0,40 ppm : m: 2H; 0,80 – 0,90 ppm : m: 1H; 1,40 ppm: s: 9H; 1,85 ppm: se: 1H; 2,40 – 2,50 ppm : m: 2H; 2,95 ppm: d: 2H; 6,20 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de : 1H; 7,45 – 7,70 ppm : m: 3H; 7,90 ppm: s: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,20 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,05 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.

TABLA 4

Compuestos	Estructura	Caracterización RMN
69		1,30 ppm: s: 9H; 3,90 d : 2H; 5,00 ppm: d: 4H; 7,25 ppm: d: 1H; 7,40 ppm – 7,65 ppm : m: 4H; 7,90 ppm: d: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 8,50 ppm: s: 1H; 9,10 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,25 ppm: s: 1H.
70		1,00 ppm: mt: 3H; 3,10 ppm: qt: 2H; 3,90 d : 2H; 5,00 ppm: d: 4H; 7,25 ppm: d: 1H; 7,40 ppm – 7,65 ppm : m: 3H; 7,75 ppm: d: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 8,25 ppm: s: 1H; 8,60 ppm: s: 1H; 9,10 ppm: s: 1H; 10,20 ppm: s: 1H; 10,30 ppm: s: 1H.
71		1,65 ppm: s: 9H; 5,00 ppm: s: 4H; 7,20 ppm: d: 1H; 7,50 ppm – 7,70 ppm : m: 5H; 8,25 ppm: s: 1H; 8,30 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H; 10,40 ppm: s: 1H; 12,80 ppm: s: 1H.
72		(DMSO + TFA) 1,10 ppm : t: 3H; 3,20 ppm: qd: 2H; 3,45 ppm: d: 2H; 6,45 ppm: t: 1H; 7,00 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: de : 1H; 7,45 ppm: t: 1H; 7,70 ppm: se: 1H; 7,85 ppm: s: 1H; 7,90 ppm: s: 1H; 8,50 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H.

5	73		1,40 ppm: s: 9H; 1,60 – 1,80 ppm : se: 2H; 2,95 ppm: d: 2H; 3,80 ppm: s: 3H; 3,85 ppm: s: 3H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 6,95 ppm – 7,35 ppm : m: 5H; 7,80 ppm: s: 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 9,95 ppm: s: 1H; 10,55 ppm: s: 1H.
10	74		1,40 ppm: s: 9H; 1,50 – 1,70 ppm : se: 2H; 2,90 ppm: d: 2H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,10 ppm: se: 1H; 7,30 ppm: d: 1H; 7,50 ppm: se: 5H; 7,85 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 9,95 ppm: s: 1H; 10,50 ppm: s: 1H.
15	75		1,30 ppm – 1,80 ppm : se: 2H; 3,00 ppm: d: 2H; 6,20 ppm: t: 1H; 6,85 ppm: d: 1H; 7,10 ppm: t: 1H; 7,20 ppm: d: 1H; 7,40 ppm: t: 2H; 7,45 ppm – 7,70 ppm : m: 6H; 8,10 ppm: s: 2H; 9,10 ppm: s: 1H; 10,15 ppm: s: 1H; 13,20 ppm: s: 1H.
20	76		1,40 ppm: s: 9H; 1,50 – 1,65 ppm : se: 2H; 2,90 ppm: d: 2H; 3,80 ppm: s: 3H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 2H; 7,10 ppm – 7,40 ppm : m: 4H; 7,50 ppm: t: 1H; 7,85 ppm: s: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,50 ppm: s: 1H.
25			
30			

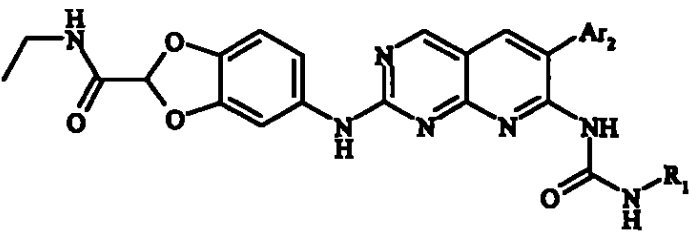
5	77		1,40 ppm: s: 9H; 1,50 – 1,65 ppm : s: 2H; 2,90 ppm: d: 2H; 3,80 ppm: s: 6H; 6,10 ppm: t: 1H; 6,60 ppm: s: 3H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,20 ppm – 7,35 ppm: mt: 2H; 7,80 ppm: s: 1H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,50 ppm: s: 1H.
10	78		1,35 ppm: s: 9H; 1,50 – 1,70 ppm : se: 2H; 2,85 ppm: d: 2H; 6,05 ppm: t: 1H; 6,70 ppm: d: 1H; 7,20 ppm – 7,80 ppm : mt: 5H; 7,95 ppm: se: 1H; 8,00 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
20	79		LC/MS: MH ⁺ = 575
25	82		(DMSO + TFA) 1,05 ppm : t: 3H; 3,20 ppm: qd: 2H; 3,40 ppm: d: 2H; 6,45 ppm: t: 1H; 6,95 ppm: d: 1H; 7,20 ppm: de : 1H; 7,50 – 7,75 ppm : m: 4H; 8,55 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H.
30	83		1,40 ppm: s: 9H; 1,60 ppm: se: 2H; 2,90 ppm: d: 2H; 6,05 ppm: t: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,30 ppm: d: 1H; 7,45 ppm – 7,60 ppm : mt: 2H; 7,75 – 7,90 ppm : mt: 3H; 8,00 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 10,05 ppm: s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
35			

El compuesto 34 ha sido objeto de una separación en sus dos enantiómeros mediante cromatografía quiral. Enantiómero dextrógiro: $[\alpha]_D = +72,1^\circ$; $t = 25^\circ\text{C}$; $C = 0,5$ (MeOH). Enantiómero levógiro: $[\alpha]_D = -73,0^\circ$; $t = 25^\circ\text{C}$; $C = 0,5$ (MeOH).

Las bibliotecas de productos según la invención también se han preparado aplicando las técnicas clásicas de la química combinatoria y aplicando los procedimientos de separación descritos en la presente invención. La estructura de los productos preparados así como su caracterización se presentan en la presente memoria.

Los análisis LC/MS se realizaron en un equipo Micromass, modelo LCT, acoplado a un equipo modelo HP1100. La abundancia de los compuestos se determinó con un detector de red de diodos G1315A en el campo de longitud de onda de 200-600 nm y mediante un detector evaporador con difusión de luz (DEDL) Sedex, modelo 65. Los espectros de masas se registraron en un dominio de 180 a 800 (M/z). Los datos se analizaron mediante un programa informático Micromass MassLynx. Las separaciones se realizaron en una columna Hypersil BDS C18 (50 x 4,6 mm), tamaño de las partículas: 3µm. Elución con un gradiente de 5 a 90 % de acetonitrilo que contiene 0,05 % (v/v) de ácido trifluoroacético (TFA), en agua que contiene 0,05 % (v/v) de TFA en 3,5 minutos con un flujo de 1 mL/minuto. La duración total del proceso, incluyendo el reequilibrio de la columna, es de 7 minutos.

TABLA 5



Compuestos	R ₁	Ar ₂	LC/MS (tiempo de retención (minutos); MH ⁺ ; MH)
1	Fenilo	2,6-Diclorofenilo	4,42; 616; 614
2	<i>t</i> -Butilo	3,5-Dimetoxifenilo	4,24; 588; 586

5

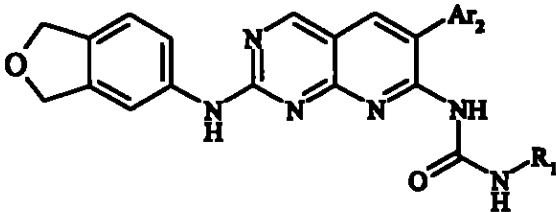
10

15

3	Etilo	2,6-Diclorofenilo	3,77; 568; 566
4	<i>t</i> -Butilo	3,4-Dimetoxifenilo	3,93; 588; 586
5	<i>t</i> -Butilo	Fenilo	3,80; 528; 526
6	<i>t</i> -Butilo	2-Metoxifenilo	4,06; 558; 556
7	<i>t</i> -Butilo	2,6-Dibromofenilo	4,32; 685; 684
8	<i>t</i> -Butilo	2-Bromo-6-clorofenilo	4,29; 640; 638
9	Etilo	2,6-Dibromofenilo	3,83; 658; 656
10	Fenilo	2-Bromo-6-clorofenilo	4,46; 660; 658
11	Fenilo	2,6-Dibromofenilo	4,49; – ; 704

TABLA 6

20



25

30

35

Compuestos	R_1	Ar_2	LC/MS (tiempo de retención (minutos); MH^+)
1	Fenilo	2,6-Diclorofenilo	4,75; 543,28
2	<i>t</i> -Butilo	3,5-Dimetoxifenilo	4,52; 515,42
3	Etilo	2,6-Diclorofenilo	4,95; 495,30
4	<i>t</i> -Butilo	3,4-Dimetoxifenilo	4,21; 515,43
5	<i>t</i> -Butilo	Fenilo	4,42; 455,41
6	<i>t</i> -Butilo	2-Metoxifenilo	4,34; 485,41
7	<i>t</i> -Butilo	2,6-Dibromofenilo	4,63; 611,25
8	<i>t</i> -Butilo	2-Bromo-6-clorofenilo	4,72; 567,09
9	Etilo	2,6-Dibromofenilo	4,14; 582,96
10	Fenilo	2-Bromo-6-clorofenilo	4,88; 587,06
11	Fenilo	2,6-Dibromofenilo	4,91; 630,97

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su actividad anticancerígena.

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se ensayaron *in vitro* sobre un panel de líneas tumorales de origen humano que provenía:

- 5 - de cáncer de mama: MDA-MB231 (colección de cultivo American Type, Rockville, Maryland, EEUU, ATCC-HTB26), MDA-A1 o MDA-ADR (denominada línea resistente a varios fármacos MDR, y descrita por E.Collomb et al., en Cytometry, 12(1):15-25, 1991), y MCF7 (ATCC-HTB22),
- 10 - de cáncer de próstata: DU145 (ATCC-HTB81) y PC3 (ATCC-CRL1435),
- de cáncer de colon: HCT116 (ATCC-CCL247) y HCT15 (ATCC-CCL225),
- de cáncer de pulmón: H460 (descrita por Carmichael en Cancer Research 47 (4):936-942, 1987 y entregada por el National Cancer Institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, EEUU),
- 15 - de glioblastoma (SF268 descrita por Westphal en Biochemical & Biophysical Research Communications 132 (1): 284-289, 1985 y entregada por el National Cancer institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, EEUU),
- de leucemia (CMLT1 descrita por Kuriyama et al. en Blood, 74: 1989, 1381-1387, por Soda et al. en British Journal of Haematology, 59: 1985, 671-679 y por Drexler, en Leukemia Research, 18: 1994, 919-927 y entregada por la sociedad DSMZ, Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Alemania).
- 20 La proliferación y la viabilidad celular se determinaron en un ensayo utilizando 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) según Fujishita T. et al., Oncology, 2003, 64 (4), 399-406. En este ensayo, se
- 25 determina la capacidad mitocondrial de la células vivas para transformar el MTS en un compuesto coloreado después de 72 horas de incubación de un compuesto de fórmula (I) según la invención. Las concentraciones del compuesto según la invención, que conducen al 50 % de pérdida de proliferación y de viabilidad celular (CI₅₀) están comprendidas entre 1 nM y 10 µM, según la línea tumoral y el
- 30 compuesto ensayado.
- Así, según la presente invención, parece que los compuestos de fórmula (I) conllevan una pérdida de proliferación y de viabilidad de las células tumorales. Parece por lo tanto que los compuestos según la invención tienen una actividad anticancerígena y una actividad en el tratamiento de otras enfermedades proliferativas
- 35 tales como la soriasis, restenosis, arterioesclerosis, el SIDA por ejemplo, así como de

las enfermedades provocadas por la proliferación de células del músculo liso vascular y de la poliartritis reumatoide.

5 Así según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células y en particular de células tumorales.

10 Como inhibidor de la proliferación de células tumorales, estos compuestos son útiles en la prevención y el tratamiento de leucemias, de tumores sólidos a la vez primarios y metastásicos, de carcinomas y cánceres, en particular : cáncer de mama ;
15 cáncer de pulmón ; cáncer del intestino delgado, cáncer de colon y de recto ; cáncer de las vías respiratorias, de orofaringe y de hipofaringe ; cáncer de esófago ; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los canales biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas ; cánceres de las vías urinarias incluyendo riñón, urotelio y vejiga ;
20 cánceres del tracto genital femenino, incluyendo cáncer de útero, del cuello del útero, de los ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cánceres del tracto genital masculino, incluyendo cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de los testículos, tumores de las células germinales ; cánceres de las glándulas endocrinas, incluyendo cáncer de tiroides, de hipófisis, de las glándulas suprarrenales ; cánceres de la piel, incluyendo hemangiomas, melanomas, sarcomas, que incluyen el sarcoma de Kaposi ; tumores del cerebro, de los nervios, de los ojos, de las meninges, incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas, meningiomas ; tumores malignos hematopoyéticos; leucemias, (Leucemia Aguda Linfocítica (ALL por sus siglas en inglés), Leucemia Aguda Mieloide (AML por sus siglas en inglés), Leucemia Mieloide Crónica (CML por sus siglas en inglés), Leucemia Linfocítica Crónica (CLL por sus siglas en inglés)) cloromas, plasmocitomas, leucemias de células T o B, linfomas no hodgquinianos o
25 hodgquinianos, mielomas o hemopatías malignas diversas.

Según otro de estos aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable desde un punto de vista
35 farmacéutico, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención bajo la forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes :

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden utilizarse a dosis diarias de 0,002 a 2.000 mg por kilogramo de peso corporal del mamífero que se va a tratar, preferentemente a dosis diarias de 0,1 a 300 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,02 a 10.000 mg por día, más particularmente de 1 a 3.000 mg, según la edad del sujeto que se va a tratar o del tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, también se refiere a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico o hidratos o solvatos.

Según la presente invención, el o los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en asociación con uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos, en particular compuestos antitumorales tales como los agentes alquilantes tales como alquilsulfonatos (busulfán), dacarbazina, procarbazona, mostazas nitrogenadas (clormetina, melfalán, clorambucilo), ciclofosfamida, ifosfamida; nitrosoureas tales como carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina; alcaloides antineoplásicos tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel o taxotere; antibióticos antineoplásicos tales como actinomicina; agentes intercalantes, antimetabolitos antineoplásicos, antagonistas de folatos, metotrexato; inhibidores de la síntesis de purinas; los análogos de la purina tales como mercaptopurina, 6-tioguanina; inhibidores de la síntesis de pirimidinas, inhibidores de aromatasa, capecitabina, los análogos de la pirimidina tales como fluorouracilo, gemcitabina, citarabina y citosina arabinósida; brequinar; inhibidores de topoisomerasas tales como camptotecina o etopósido; agonistas y antagonistas hormonales anticancerígenos incluyendo tamoxifeno; inhibidores de quinasa, imatinib; inhibidores de factores de crecimiento; antiinflamatorios tales como pentosano polisulfato, corticosteroides, prednisona, dexametasona; antitopoisomerasas tales como etopósido, antraciclinas incluyendo doxorubicina, bleomicina, mitomicina y metramicina; complejos metálicos anticancerígenos, complejos de platino, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino; interferón alfa, trifeniltiofosforamida, altretamina; los agentes antiangiogénicos; talidomida; adyuvantes de inmunoterapia; o vacunas.

Según la presente invención los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en asociación con uno o varios principios activos diferentes útiles en una de las patologías indicadas anteriormente, por ejemplo un agente anti-emético, anti-doloroso, anti-inflamatorio o anti-caquexia.

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

La presente invención se refiere también a composiciones terapéuticas que contienen un compuesto según la invención, en asociación con un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica se puede presentar en forma sólida, líquida o en liposomas.

Entre las composiciones sólidas se pueden citar polvos, cápsulas y comprimidos. Entre las formas orales también se pueden incluir 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 y carbonatos, o soportes orgánicos como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las formas líquidas están constituidas por disoluciones, suspensiones o dispersiones. Contienen como soporte dispersivo bien agua, bien un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o agentes complejantes y disolventes.

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

Las vías de administración por inyección aceptables incluyen las vías intravenosa, intra-peritoneal, intramuscular y subcutánea, siendo preferida la vía intravenosa.

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

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse 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, en particular, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- agentes antibióticos como, particularmente, bleomicina, mitomicina y dactinomomicina
- agentes antimicrotubulares como, en particular, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- antraciclinas como, en particular, doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona y losoxantrona
- topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y tomudex
- fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT y floxuridina

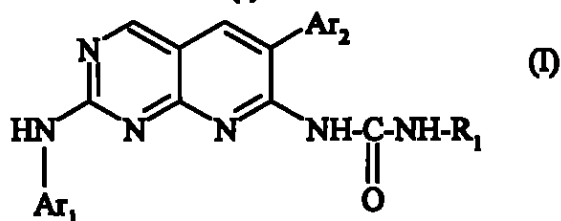
- análogos de citidina tales como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina
- análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
- metotrexato y ácido folínico
- enzimas y diversos compuestos tales como L-asparaginasa, hidroxiurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así como las hormonas estrógenas, y andrógenas
- agentes antivasculares tales como los derivados de combretastatina o de colchicina y sus profármacos.

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

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I):

5

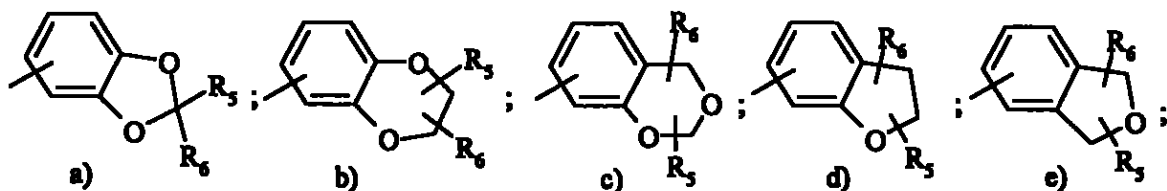


en la que:

10

- R₁ se selecciona de un grupo constituido por alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), CH₂COR₄, fenilo o fenilo sustituido con hidroxilo y/o halógeno y/o alquilo(C₁-C₆).
- R₄ representa un grupo hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄) o dialquilamino(C₁-C₄);
- Ar₁ representa un radical elegido entre:

15



20

- R₅ representa un grupo ciano, hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₄) o un grupo (CH₂)_nNR₇R₈, CO₂R₇, CONHNR₇R₈, CONR₇R₈, CONR₈OR₉, (CH₂)_nNR₇COR₈, o (CH₂)_nNR₇COOR₈;
- R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o uno de los valores de R₅;
- O bien R₅ y R₆, tales como se han definido anteriormente, se unen entre sí para formar un ciclo de 4 a 7 eslabones que contiene de 0 a 2 heteroátomos elegidos entre N y O, estando dicho ciclo de 4 a 7 eslabones sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) halogenado, hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), (CH₂)_mNR₇R₈, o un grupo *terc*-butoxicarbonilo;
- R₇ y R₈ representan cada uno independientemente el uno del otro un sustituyente elegido entre-H, fenilo, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-OH, cicloalquilo(C₃-C₇), -cicloalquil(C₃-C₇)-NH₂, -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₇), C(=NH)NH₂, SO₂alquilo(C₁-C₆), SO₂-fenilo, y R₈ también puede representar un grupo *terc*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo;
- o R₇ y R₈ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo o morfolinilo, no estando

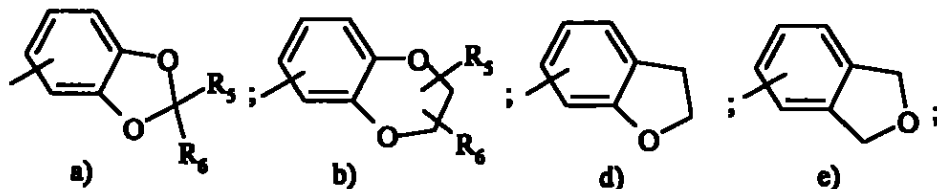
35

dicho radical sustituido o estando sustituido una o varias veces con un grupo alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₄)-OH, COOalquilo(C₁-C₆) o F;

- R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);
- Ar₂ representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido de 1 a 5 veces con sustituyentes similares o diferentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), trifluorometilo o alcoxi(C₁-C₄);
- n representa 1, 2 ó 3;
- m representa 0, 1, 2 ó 3.

2 Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- R₁ representa un grupo terc-butilo, etilo o fenilo;
- Y/o Ar₁ representa un radical elegido entre:



- y/o R₅ representa un grupo (CH₂)_nNR₇R₈, CONHNR₇R₈, CONR₇R₈, hidroxialquilo(C₁-C₄) o (CH₂)_nNR₇COR₈;
- y/o R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo (CH₂)_nNR₇R₈ o hidroximetilo;
- y/o Ar₂ representa un grupo arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄);
- siendo n, R₇ y R₈ tales como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I);

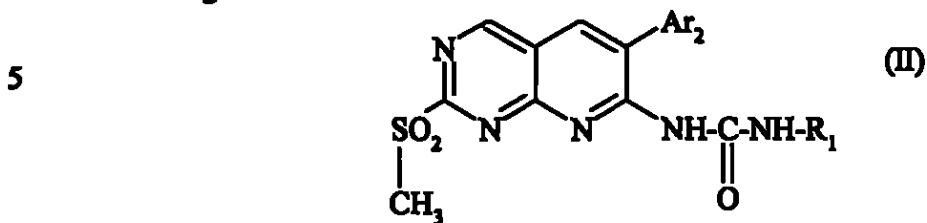
en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₅ se elige entre (CH₂)_nNR₇R₈, CONR₇R₈, y (CH₂)_nNR₇COR₈.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque está en forma:

no quiral, o
racémica, o
enriquecida en un estereoisómero, o
enriquecida en un enantiómero ;

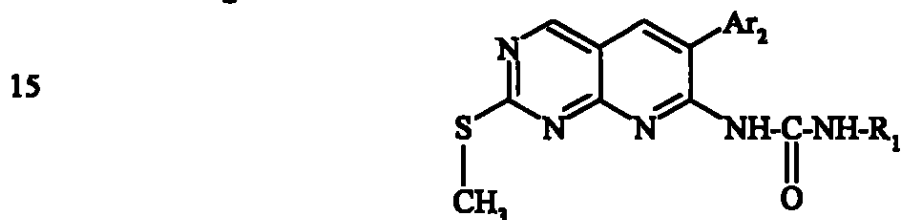
porque está opcionalmente solvatado o hidratado y porque está opcionalmente salificado.

5. Intermedio de síntesis para la preparación de productos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque responde a la fórmula general siguiente:



10 en la que R₁ y Ar₂ son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Intermedio de síntesis para la preparación de productos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque responde a la fórmula general siguiente



20 en la que R₁ y Ar₂ son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

7. Intermedio de síntesis para la preparación de productos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque responde a la fórmula general siguiente

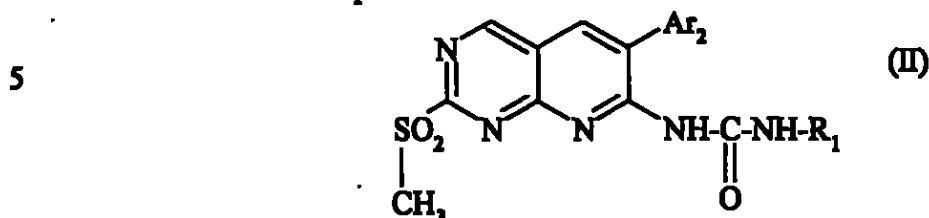


30 en la que Ar₂ es tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

8. Intermedio de síntesis según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque Ar₂ se elige entre fenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,6-dibromofenilo, 2-bromo-6-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo y 3,5-diclorofenilo.

- 35 9. Intermedio de síntesis según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, caracterizado porque R₁ se elige entre etilo, tercbutilo y fenilo.

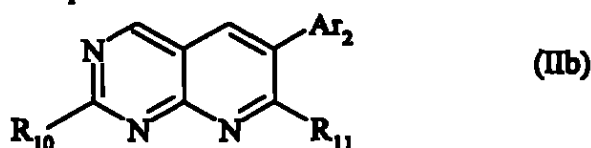
10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar sobre un compuesto de fórmula:



10 en la que R_1 y Ar_2 son tales como se han definido para (I), una amina de fórmula Ar'_1NH_2 (III) en la que Ar'_1 representa Ar_1 , tal como se ha definido para (I) o un precursor de Ar_1 ; llegado el caso se transforma el grupo Ar'_1 del compuesto así obtenido en un grupo Ar_1 .

11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar:

15 (i) un compuesto de fórmula :



20 en la que R_{10} es un grupo saliente tal como: (a) halógeno, en particular Cl o Br, o (b) alquil-S(O)m- en el que $m = 0, 1, \text{ ó } 2$; en la que R_{11} es $NHC(=R_{12})-NH-R_1$, con $R_{12} = O$ o S ; y

(ii) una amina de fórmula Ar'_1NH_2 (III) en la que Ar'_1 representa Ar_1 tal como se ha definido para (I) o un precursor de Ar_1 ; llegado el caso se transforma el grupo Ar'_1 del compuesto así obtenido en un grupo Ar_1 ;
25 en el que:

(a) cuando R_{10} es halógeno o alquil-S(O)m- con $m = 2$, la reacción se efectúa en un disolvente, preferentemente polar:

- 30 (i) por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o etanol, opcionalmente en presencia de una traza de ácido tal como ácido clorhídrico; o
(ii) en dimetilsulfóxido en presencia de una base fuerte tal como tBuOK;

a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

35 (b) cuando R_{10} es alquil-S(O)m- con $m = 0$ ó 1 , la reacción se efectúa con Ar'_1NH_2 (III) en el estado fundido, a $200^\circ C$;

llegado el caso, las funciones aminas presentes en el grupo Ar'₁ del compuesto (III) se transforman en sal o se protegen previamente.

- 5
12. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).
- 10
13. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.
- 15
14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células.
- 15
15. Utilización según la reivindicación 14, para la prevención y el tratamiento de leucemias, de tumores sólidos primarios y metastásicos, carcinomas y cánceres.
- 20
16. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, caracterizada porque contiene además uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos diferentes
- 25
- 30
- 35

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2005/001809

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
C07D401/04 A61K31/519 A61P35/00 A61P35/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)
C07D A61K A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	WO 96/15128 A (WARNER-LANBERT COMPANY) 23 Mayo 1996 (1996-05-23) citado en la solicitud Reivindicaciones 1-53; Fórmula (I); p.5, 1. 26-27; p- 36, 1-17; Esquemas IX y X, 1. 20-25; ejemplo 77 ---- -/--	1-16

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de los documentos citados:

- "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante
- "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior
- "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

- "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención
- "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado
- "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
- "Z" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

16 Marzo 2006

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

03/04/2006

Nombre y dirección postal de la ISA
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 NL Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Kirsch, C

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2005/001809

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	SCHROEDER M C ET AL: "SOLUBLE 2-SUBSTITUTED AMINOPIRIDOÅ2,3-DÜPYRIMIDIN-7-YL UREAS. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AGAINST SELECTED TYROSINE KINASES AND EXPLORATION OF IN VITRO AND IN VIVO ANTICANCER ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 12, 7 Junio 2001 (2001-06-07), páginas 1915-1926, XP001152609 ISSN: 0022-2623 Tablas 1-4	1-16
P,X	--- WO 2004/085436 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; HONOLD, KONRAD; SCHAEFER, WOLFGANG; SCHEIBLIC) 7 Octubre 2004 (2004-10-04) Reivindicaciones 1-50; Fórmula (I); Esquema 2, etapas 6 y 7 y compuestos (V) y (VI); p. 7, 1. 13-21; p. 20, 1. 3-5; ejemplos 7-24	1-16
P,X	--- THOMPSON A M ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of soluble 7-substituted 3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-2-amines and related ureas as dual inhibitors of the fibroblast growth factor receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinases" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 14, 17 Junio 2005 (2005-06-17), páginas 4628-4653, XP002372558 SIN: 0022-2623 Compuesto 107 ---	7

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familia de patentes

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2005/001809

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9615128 A	23-05-1996	AT 190978 T	15-04-2000
		AU 711426 B2	14-10-1999
		AU 4107896 A	06-06-1996
		BG 63162 B1	31-05-2001
		BG 101326 A	30-04-1998
		CN 1169726 A	07-01-1998
		CZ 9701390 A3	18-02-1998
		DE 69515898 D1	27-04-2000
		DE 69515898 T2	17-08-2000
		DK 790997 T3	21-08-2000
		EP 0790997 A2	27-08-1997
		ES 2146782 T3	16-08-2000
		FI 971953 A	12-05-1997
		GR 3033439 T3	29-09-2000
		HU 76853 A2	29-12-1997
		IL 115970 A	20-06-1999
		JP 10509452 T	14-09-1998
		MD 970187 A	28-02-1999
		NO 972198 A	13-05-1997
		NZ 296456 A	29-09-1999
		PL 320169 A1	15-09-1997
		PT 790997 T	30-06-2000
		RU 2191188 C2	20-10-2002
		SK 60997 A3	06-05-1998
		TJ 342 B	06-10-2002
		US 5952342 A	14-09-1999
WO 2004085436 A	07-10-2004	CA 2515605 A1	07-10-2004
		US 2005130984 A1	16-06-2005

Extracto de publicaciones Folio 119

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

119

Expediente No		No de Folio
Item	No de unidades	
1 CD		
2 DVD		
3 REVISTA		
4 LIBRO		
5 PERIODICO		
6 DISQUETES		
7 SOBRE DE MANILA		
8 SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9 SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	✓
10 OTROS:		

Observaciones: arte final.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

120
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
MIT : 800176089-2 Rad: 07-003379- -00000-0000
Fee: 2007-01-15 18:53:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,772
FECHA : ENERO 10 DE 2007

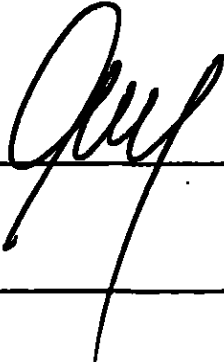
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49368288	10/01/2007	57,744,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14775 841 037 6

122
121

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-003379- -00000-0000

Fec: 2007-01-15 18:53:36 Dep. 2020 NUECREACIONES **comercio**

Tra: 11 PATENTE Y

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Edic: 121

DENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable _____

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

122

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 123

2020
Bogotá D.C.,

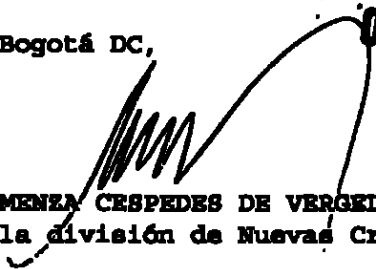
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	07 3379
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/001809
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2434
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 FEB. 2007


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

adpa10