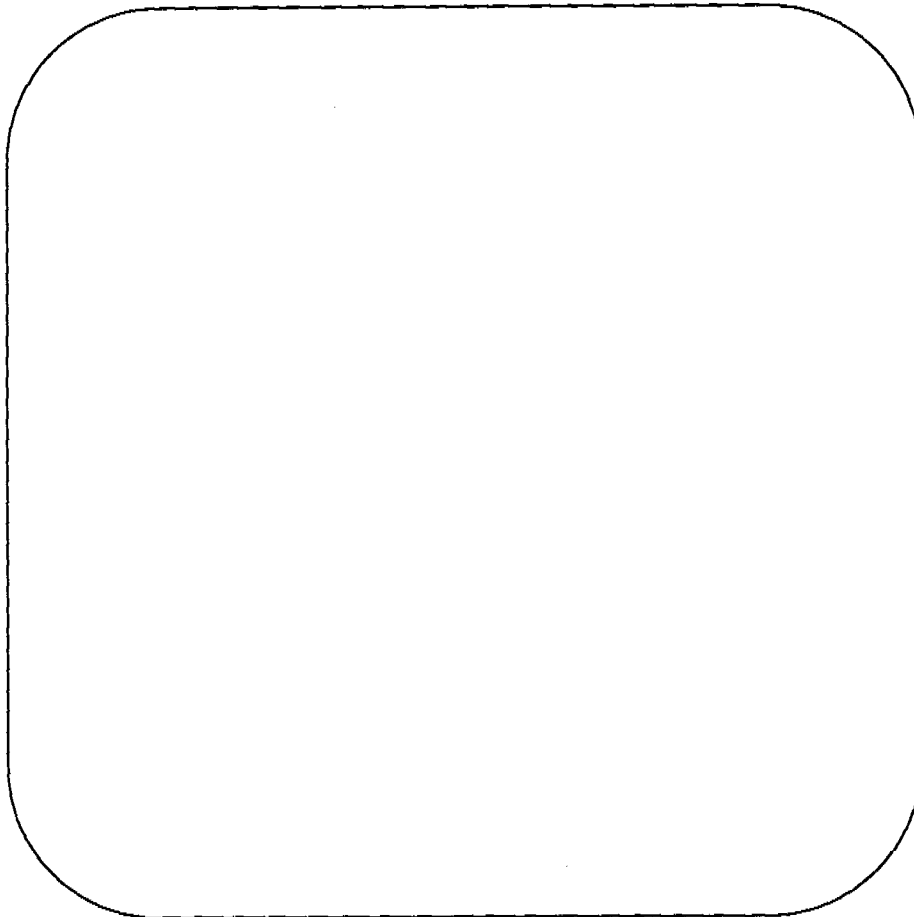


10

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

23

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/003765 A1

Descripción:

Páginas 28 en el idioma original

Páginas 32 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER

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

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

SANOFL-AVENTIS

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 EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el 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 el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys-at-law to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative-contencioso and judicial, as well as before 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, lemas, 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 matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

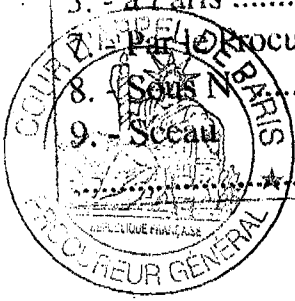
Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessus.

AFOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. - République Française
Le présent acte public
- 2. - a été signé par le kœnia
- 3. - agissant en qualité de NOTAIRE
- 4. - est revêtu du sceau de la F. W. R.

ATTESTE 21 JUIN 2005

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



Le. _____
COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
NOTARIAL DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 DIC 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

66

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 sis 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 :
Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à

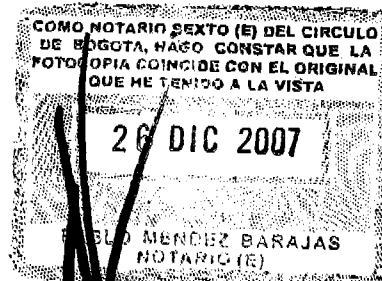
6. le

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

10. Signature :



7

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 FRANCÉS, 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

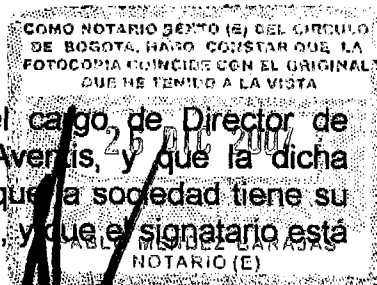
Sello del Notario

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 1448 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
5 DE SEPT. 2000
del Ministerio de Justicia

(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

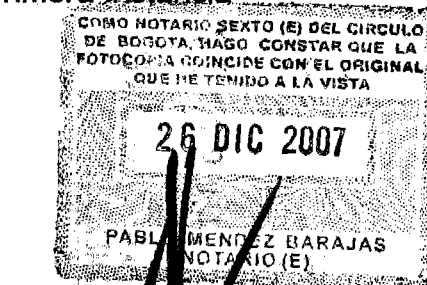
5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

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 SJS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 110 DEL
DE SE.
del Ministerio de Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

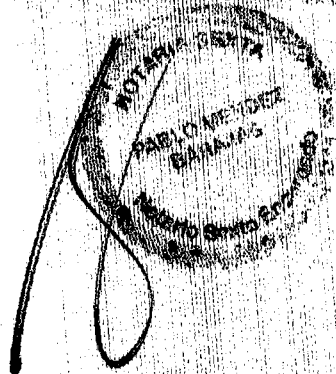
nos
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Gran San
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR
Maria Eugenia Sanin
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
ES/LON ANTERIORES)
SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO (N) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
20 DIC 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 janvier 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/003765 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/001518

(22) Date de dépôt international : 29 juin 2006 (29.06.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0507032 1 juillet 2005 (01.07.2005) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOURRIE,
Bernard [FR/FR]; 678 Rue Colline, F-34980 Saint Gely
Du Fesc (FR). CASELLAS, Pierre [FR/FR]; 10 Rue Carl
Von Linné, F-34090 Montpellier (FR). JEGHAM, Samir
[TN/FR]; 206 Rue Des Asphodèles, F-34980 Montpellier
(FR). MUNEAUX, Claude [FR/FR]; Chemin Peray-
rols, F-34270 Les Matelles (FR). PERREAUT, Pierre
[FR/FR]; 110 Allée Des Peupliers, F-34980 Saint Clement
De Riviere (FR).

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierick; Sanofi Aventis,
Direction Brevets, 174 Avenue De France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Publiée :

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

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

WO 2007/003765 A1

(54) Title: DERIVATIVES OF PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINE, THE PREPARATION THEREOF, AND THE THERAPEUTIC
APPLICATION OF THE SAME

(54) Titre : DERIVES DE PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINE, LEUR PREPARATION, LEUR APPLICATION EN THERAPEU-
TIQUE

(57) Abstract: The invention relates to derivatives of pyrido[2,3-d]pyrimidine, to the preparation thereof, and to the therapeutic
application of the same. Said compounds are potentially useful for treating cellular proliferation disorders.

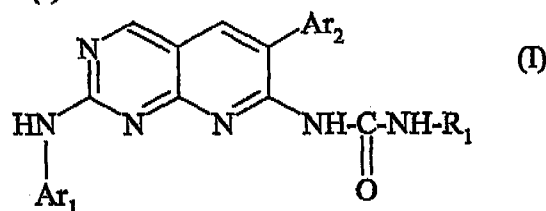
(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des dérivés de pyrido[2,3-d]pyrimidine, leur préparation et leur application en
thérapeutique. Ces composés sont potentiellement utiles pour traiter les troubles de la prolifération cellulaire.

DERIVES DE PYRIDO[2,3-d]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.

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

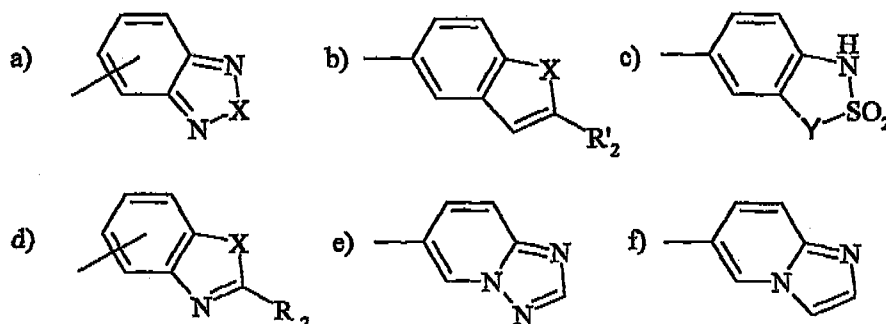


dans laquelle :

- R₁ est sélectionné dans un groupe constitué par (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle-(C₃-C₇)cycloalkyle, CH₂COR₃, phényle, ou phényle substitué par hydroxy et/ou halogène et/ou (C₁-C₆)alkyle.

- R₃ représente un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino ;

- Ar₁ représente un radical choisi parmi :



dans lequel X représente O ou S, Y représente CH₂ ou NH, et R₂ est sélectionné dans le groupe constitué par H, (C₁-C₆)alkyle ou (CH₂)_nNR₄R₅, et R'₂ est (CH₂)_nNR₄R₅.

- R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un substituant choisi parmi H, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alkyle-(C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, C(=NH)NH₂, SO₂(C₁-C₆)alkyle, R₅ peut également représenter un groupe CO-(C₁-

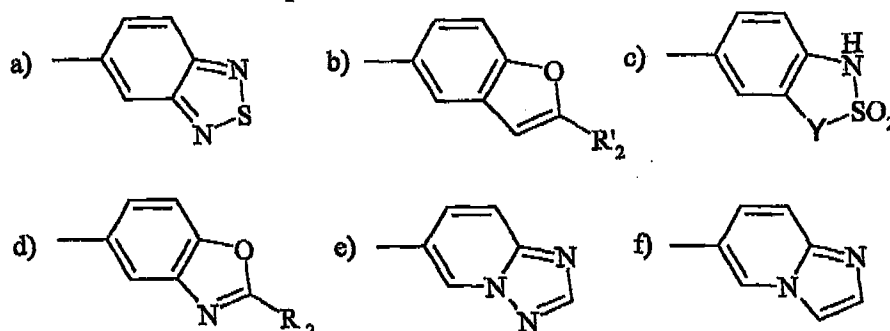
C₄)alkyle, CO-(C₃-C₇)cycloalkyle, CO-aryle, SO₂-aryle, *tert*-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle;

- ou R₄ et R₅ 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;

- 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 ;

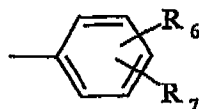
- n représente 1, 2 ou 3.

Selon une variante préférée, les composés de formule (I) ont un substituant Ar₁ représentant un radical choisi parmi :



dans lequel R₂ est CH₃ ou (CH₂)_nNR₄R₅, et R'₂ est CH₂NR₄R₅, dans lequel R₄ et R₅ sont indépendamment sélectionnés parmi H et (C₁-C₆)alkyle, Y représente CH₂ ou NH.

Les produits selon l'invention ont avantageusement un substituant Ar₂ représentant un radical :

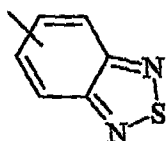


dans lequel chaque R₆, R₇ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, CH₃, OCH₃, F, Cl, Br. R₆ et R₇ sont avantageusement en position 2 et 6.

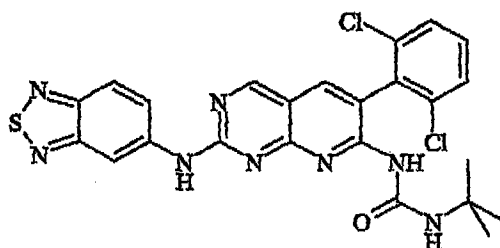
Les produits selon l'invention ont avantageusement un substituant Ar₂ choisi parmi phényle, 2-méthoxyphényle, 2,6-dichlorophényle, 3,5-diméthoxyphényle, 3,4-diméthoxyphényle, 2,6-dibromophényle, 2-bromo-6-chlorophényle, 2,4-dichlorophényle, 3,5-dichlorophényle, 2,6-diméthylphényle, et 2,6-difluorophényle.

Selon une variante préférée, les composés de formule (I) ont un substituant Ar₁ représentant un radical choisi parmi

12
12



Un composé plus particulièrement préféré selon l'invention est :



5 (N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée).

Les composés des exemples qui suivent sont un objet de la présente invention.

Un composé conforme à l'invention peut (i) être sous forme non chirale, ou racémique, ou enrichie en un stéréo-isomère, ou enrichie en un énantiomère ; (ii) être éventuellement salifié, et (iii) être éventuellement hydraté ou solvaté.

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.

15 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.

20 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.

25 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.

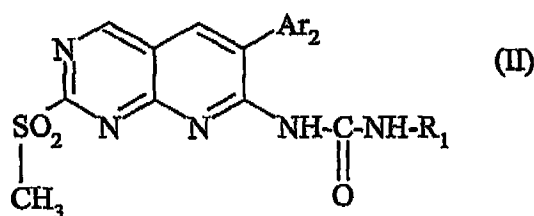
Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

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

13
13

- 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.

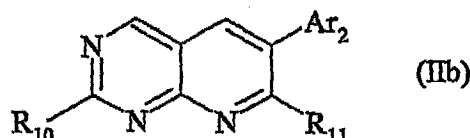
Les composés de formule (I) sont préparés par réaction entre un composé de formule (II) :



dans laquelle R_1 et Ar_2 sont tels que définis pour (I), et 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 .

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 R_{10} 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 ; R_{11} est NHC(O)-NH- R_1 ; 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 .

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 ;

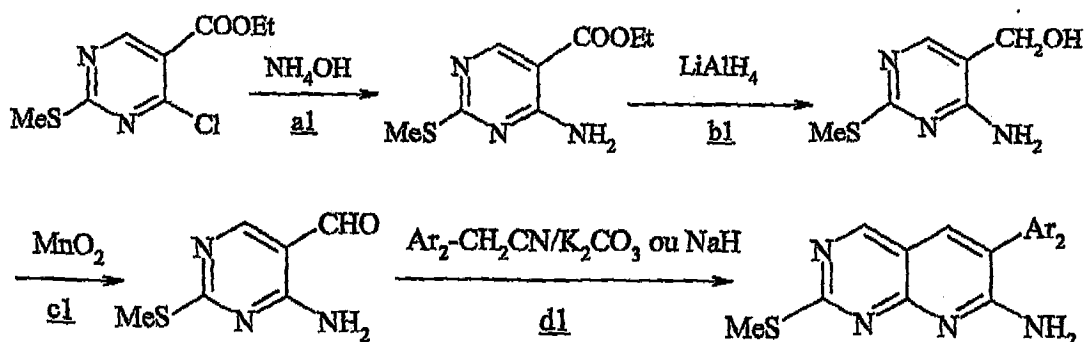
à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

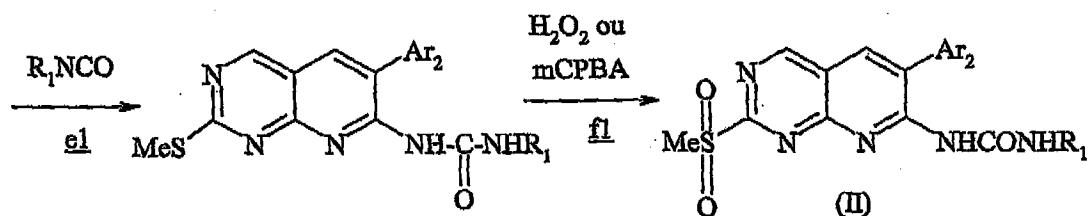
Lorsque R_{10} est alkyl-S(O) m - avec $m = 0$ ou 1 , on peut effectuer la réaction avec Ar'_1NH_2 (III) à l'état fondu, de préférence à une température voisine de $200^\circ C$, sans catalyseur.

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

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) $\text{Ar}'_1\text{NH}_2$ 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. Ar' représente Ar ou un précurseur de Ar .

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

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 asymétrique ou stéréospécifique, l'utilisation de 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 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, 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 :

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

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

16
16

- THF : tétrahydrofurane
TA : température ambiante
TFA : acide trifluoroacétique
DCM : dichlorométhane
5 DMSO : diméthylsulfoxyde
DMF: diméthylformamide
MeOH : méthanol.
DCCI : dicyclohexylcarbodiimide
DIPEA :diisopropyléthylamine
10 KHSO₄ / K₂SO₄ : solution à 5 % de KHSO₄ / K₂SO₄.
Les spectres de résonance magnétique nucléaires (RMN) du proton sont enregistrés à 200 ou 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.
15 F : point de Fusion (en degré Celsius) tel que mesuré sur un appareil Büchi B545 avec un gradient de température de 1°C par minute.
MH⁺ : Spectre de Masse. Les composés sont analysés par couplage HPLC – UV – MS (chromatographie liquide – détection UV – spectrométrie de masse).
20 L'appareil utilisé, commercialisé par Agilent, est composé d'un chromatographe HP1100 équipé d'un détecteur à barrette de diodes Agilent et d'un spectromètre de masse quadripolaire MSD Quad.
Les conditions analytiques sont les suivantes :
Colonne : Symmetry C18 (50 x 2,1 mm; 3,5 µm)
25 Eluant A : H₂O + TFA 0,005 % à pH 3,15
Eluant B : CH₃CN + TFA 0,005 %
Gradient :

Temps (min)	% B
0	0
30 10	90
15	90
16	0
20	0

Température de la colonne : 30°C
35 Débit : 0,4 mL / min
Détection : λ = 210 nm

17
17

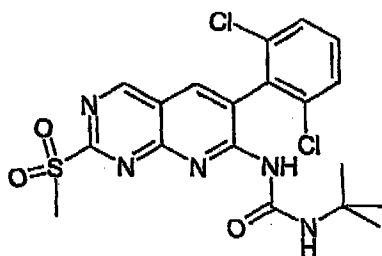
tr : temps de rétention

v : volume.

Préparation d'un composé de formule (II).

Préparation 1

5 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.

10 A une suspension de 50,7 g de 4-chloro-2-(méthylthio)pyrimidine-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.

15 1.2 [4-Amino-2-(méthylthio)pyrimidin-5-yl]méthanol.

20 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.

25

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 CHCl₃ et le filtrat

18
18

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-amine.

5 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.

10 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.

15 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 tertibutyle 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.

25 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 (77%). 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.

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

TABLEAU 1

Prép.	Ar2	R1	RMN
1	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	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	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.
4	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.
5	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.
6	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.
7	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.
8	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.
9	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

20
20

			ppm : s : 1H ; 9,50 ppm : s : 1H ; 9,90 ppm : s : 1H.
10	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.
11	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.
12	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.
13	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.
14	2,6-diméthylphényl	tert-butyl	1,40 ppm : s : 9 H ; 2,00 ppm : s : 6 H ; 3,50 ppm : s : 3 H ; 7,10 ppm : s : 1 H ; 7,25-7,45 : m : 3 H ; 8,45 ppm : s : 1 H ; 9,60 ppm : s : 1 H ; 9,80 ppm : s : 1 H.
15	2,6-difluorophényl	tert-butyl	1,40 ppm : s : 9 H ; 3,50 ppm : s : 3 H ; 7,25-7,40 : mt : 2 H ; 7,55-7,70 ppm : mt : 1 H ; 8,65 ppm : s : 1 H ; 9,20 ppm : s : 1 H ; 9,60 ppm : s : 1 H ; 9,75 ppm : s : 1 H.
16	2,6-dichlorophényl	Iso-propyl	1,20 ppm: d: 6H; 3,50 ppm: s: 3H; 3,85-4,00 ppm: mt: 1H; 7,50-7,70 ppm: m: 3H; 8,50 ppm: s: 1H; 9,25 ppm: s: 1H; 9,65 ppm: s: 1H; 9,75 ppm: se: 1H.

Préparation des composés de formule (III).

Les numéros de préparations utilisés renvoient aux numéros des composés du tableau 2 ci-après.

5

Préparations 17 et 18

Produit commercial.

21
21

Préparation 19

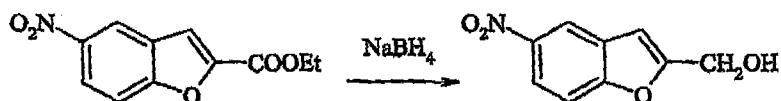
Préparé selon *J. Hetero. Chem.* 1986, 23, 1645-1649 et isolé sous forme de chlorhydrate.

Préparation 20

Préparé selon *J. Chem. Soc.* 1928, 121.

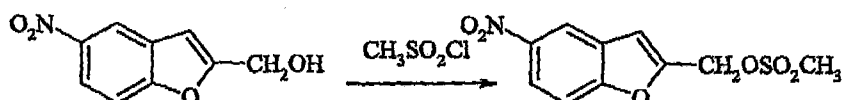
5 Préparation 21

21.1



10 A 1,12 g de 5-nitro-benzo[b]furane-2-carboxylate d'éthyle dans 50 mL de THF, on additionne 2,27 g de NaBH_4 par petites portions sur une durée de 8 heures, puis on agite pendant 40 heures. 5 mL de méthanol puis 5 mL d'eau sont ajoutés. Le milieu réactionnel est extrait par AcOEt, la phase organique est lavée par de l'eau, par une solution de $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 5%, par de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl. Après séchage et concentration sous pression réduite, on recueille 0,74 g du produit attendu sous forme solide.

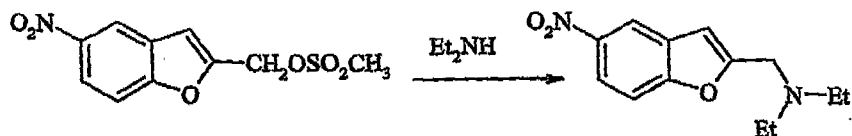
21.2



15 730 mg du produit obtenu à l'étape 21.1 sont dissous dans 9 mL de DCM et maintenus à 5°C. 1 mL de triéthylamine est ajouté à 5°C, puis en 15 minutes, 536 mg de chlorure de méthanesulfonyle sont additionnés. La température est maintenue à 5°C pendant 15 minutes, puis le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante pendant 55 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite dilué par du DCM et de l'eau. La phase organique est décantée, lavée par de l'eau, par une solution saturée en NaCl, séchée et évaporée sous pression réduite. On obtient 0,98 g d'huile, comprenant un mélange de mésylate (produit attendu) et de chlorure (produit de substitution du CH_2OH en position 2 du benzo[b]furane par un CH_2Cl).

20

21.3

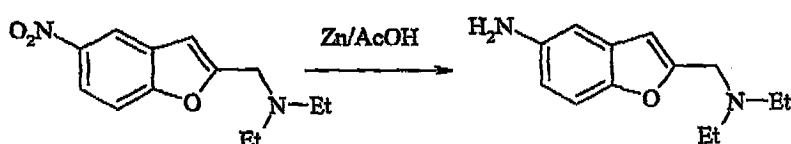


25

0,97 g du produit obtenu à l'étape 21.2 dans 10 mL de DMF, sont traités par 1,05 g de diéthylamine pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est extrait par AcOEt,

la phase organique est lavée par de l'eau, par une solution saturée en NaCl, séchée, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 0,93 g d'huile.

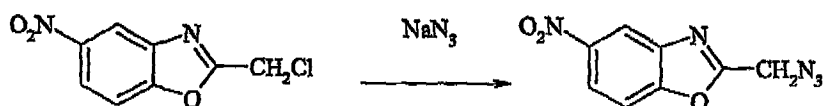
21.4



A 1,16 g de produit obtenu à l'étape 21.3 dans 40 mL de THF, on ajoute 4,48 g de Zn en poudre, puis, à -5°C , 5 mL d'acide acétique, sur une période de 25 minutes. Après 1h15 de réaction, le solide résiduel est éliminé du milieu réactionnel par filtration, le solide est lavé par un peu de THF, les phases organiques sont rassemblées, diluées par AcOEt et de l'eau, puis amenées à $\text{pH} = 9$ par NaOH 10N. Après décantation, la phase organique est isolée et lavée par une solution de Na_2CO_3 à 15%, par de l'eau, par une solution saturée en NaCl, séchée et évaporée. On obtient 900 mg d'huile.

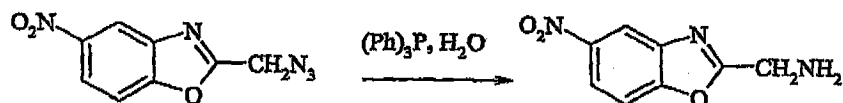
Préparation 22

22.1



A 1,64 g de 2-chlorométhyl-5-nitro-benzoxazole (préparé selon *Synth. Communications* 1989, 19, 2921-2924) dans 25 mL de DMF, on ajoute 1,26 g d'azoture de sodium et on agite une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur 150 mL d'AcOEt et lavé deux fois par de l'eau glacée, puis par une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. On recueille 1,42 g d'huile noire.

22.2



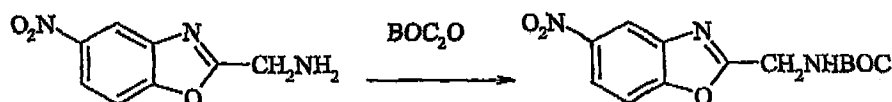
A 1,40 g du produit obtenu à l'étape 22.1 dans 30 mL d'AcOEt, on ajoute 2,84 g de triphénylphosphine en 10 minutes, puis, après 10 minutes, 1,16 mL d'eau sont ajoutés en 2 minutes. Après 24 heures sous agitation à 60°C , puis refroidissement, le milieu réactionnel est dilué par AcOEt, la phase organique est lavée à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans Et_2O et est extrait deux fois par HCl 1N. Les

23
23

phases acides sont rassemblées, mises au contact d'AcOEt et amenées à pH = 10 par NaOH 10N. Après décantation, la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite pour fournir 468 mg du produit attendu sous forme d'huile.

5

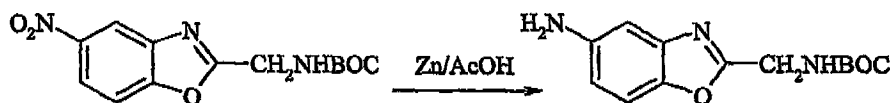
22.3



Le produit obtenu à l'étape 22.2 est dissous dans 10 mL de DCM, puis on ajoute 0,4 équivalent de triéthylamine puis 1,1 équivalent de BOC₂O. Après 5H, le milieu réactionnel est dilué par CH₂Cl₂ puis est lavé par, successivement, une solution à 5% KHSO₄/K₂SO₄, de l'eau, une solution saturée en NaCl. Le brut est séché et évaporé sous pression réduite pour l'obtention de 388 mg du produit attendu.

10

22.4



Le produit obtenu à l'étape 19.3 est réduit quantitativement par Zn/AcOH pour l'obtention d'une huile, selon la méthode décrite à la préparation 18.4

Préparation 23

15

23.1

Préparé selon *J. Hetero. Chem.* 1973, 10, 755.

23.2

Réduction du produit obtenu à l'étape 23.1 par Sn/HBr dans l'eau selon *Chem. Abstr.* 1950, 4474.

20

Préparation 24

Préparé selon *J. Hetero. Chem.* 1970, 7, 1019-1027.

Préparation 25

Préparé selon *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna* 1964 vol.22 pages 33-37

Préparation 26

25

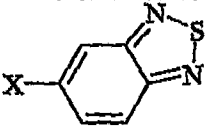
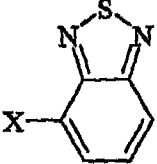
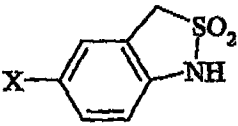
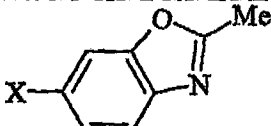
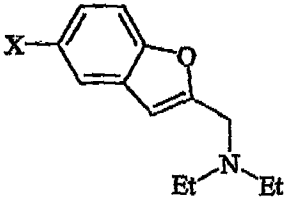
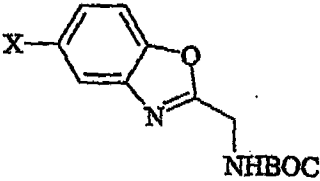
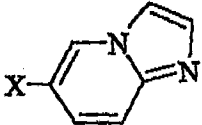
Préparé selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet WO92/05164.

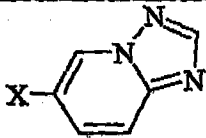
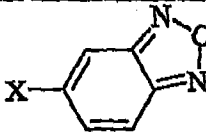
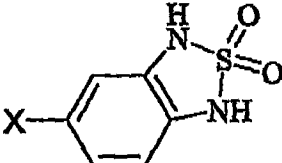
Les composés de formule (III) sont caractérisés dans le tableau 2 suivant :

TABLEAU 2

Préparations des composés de formule (III).

30

Prép.	Ar ₁	X = NO ₂ (IV), HCl RMN	X = NH ₂ (III) RMN
17		—	Produit commercial
18		—	Produit commercial
19		—	Préparé selon <i>J. Hetero. Chem.</i> 1986, 23, 1645-1649 et isolé sous forme de chlorhydrate
20		—	Préparé selon <i>J. Chem. Soc.</i> 1928, 121
21		21.3 1,00 ppm : t : 6H ; 2,50 ppm : qd : 4H ; 3,75 ppm : s : 2H ; 7,00 ppm : s : 1H ; 7,75 ppm : d : 1H ; 8,15 ppm : d : 1H ; 8,50 ppm : d : 1H.	21.4 1,00 ppm : t : 6H ; 2,55 ppm : qd : 4H ; 3,65 ppm : s : 2H ; 4,90 ppm : se : 2H ; 6,45 ppm : s : 1H ; 6,50 ppm : dd : 1H ; 6,65 ppm : d : 1H ; 7,15 ppm : d : 1H.
22		22.3 1,40 ppm : s : 9H ; 4,45 ppm : d : 2H ; 7,65 ppm : t : 1H ; 7,95 ppm : d : 1H ; 8,30 ppm : dd : 1H ; 8,60 ppm : d : 1H.	22.4 1,35 ppm : s : 9H ; 4,25 ppm : d : 2H ; 4,95 : se : 2H ; 6,55 ppm : dd : 1H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,25 ppm : d : 1H ; 7,45 ppm : t : 1H.
23		23.1 Préparé selon <i>J. Hetero. Chem.</i> 1973, 10, 755	23.2 Préparé selon <i>Chem. Abstr.</i> 1950, 4474.

24		-	Préparé selon <i>J. Hetero. Chem.</i> 1970, 7, 1019-1027
25		-	Préparé selon <i>Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna</i> 1964 vol.22 pages 33-37
26		-	Préparé selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet WO92/05164

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.

5 **EXEMPLE 1 :** (Composé N° 1) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

A 3,32 g (20 mmoles) de l'amine de la préparation 17 du tableau 2 dans 45 mL de DMSO, on ajoute 3,21 g (28,6 mmoles) de t-BuOK en 15 minutes, puis on additionne en 20 minutes 7,71 g (16,5 mmoles) de l'urée de la préparation 1 du tableau 1. 1 g de t-BuOK est rajouté après 2 heures, puis 1 g de t-BuOK est encore ajouté après 2 heures. Après 6 heures de réaction, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau glacée, puis extrait par AcOEt. La phase organique est lavée 2 fois par de l'eau, une fois par une solution saturée en NaCl, séchée, concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans un mélange Et₂O/heptane, le précipité est filtré puis chromatographié sur gel de silice, éluant CHCl₃/AcOEt 88/12 (v/v). On obtient 5 g de produit attendu. MH⁺ = 539.

EXEMPLE 2 : (Composé N° 2) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-4-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

Le composé 2 est préparé de la même manière que le composé 1, au départ de l'amine de la préparation 18 du tableau 2.

26
26

EXEMPLE 3 : (Composé N° 3) N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-[(1,3-dihydro-2,2-dioxido-2,1-benzisothiazol-5-yl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

5 Un mélange de 437 mg de l'amine de la préparation 19 du tableau 2 sous forme de chlorhydrate, et de 750 mg de l'urée de la préparation 1 du tableau 1, sont chauffés dans 15 mL d'éthanol pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis repris dans 50 mL de CHCl_3 et 20 mL d'une solution saturée en NaHCO_3 . La phase organique est décantée, lavée à l'eau puis par une solution saturée en NaCl . La phase organique est séchée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair avec un gradient de 0 à 20% (v/v) d'AcOEt dans le chloroforme. On obtient 275 mg d'un solide jaune. MH^+ : 572.

EXEMPLE 4 : (Composé N° 4) N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-[(2-méthyl-6-benzoxazolyl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

15 210 mg de l'amine de la préparation 20 du tableau 2 et 562 mg de l'urée de la préparation 1 du tableau 1, sont chauffés pendant 8 heures à 45°C dans 20 mL d'éthanol contenant 0,02 mL d'HCl concentré. Après concentration sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 98/2 (v/v). 300 mg de produit sous la forme d'un solide jaune sont isolés. MH^+ : 536.

20 **EXEMPLE 5 :** (Composé N° 5) N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-[[2-[(diéthylamino)méthyl]-5-benzofuranyl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

Le composé 5 est préparé de la même manière que le composé 4, au départ de l'amine 21.4 de la préparation 21 du tableau 2.

25 **EXEMPLE 6 :** (Composé N° 6) [[5-[[6-(2,6-dichlorophényl)-7-[[[(1,1-diméthyléthyl)amino]carbonyl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]amino]-2-benzoxazolyl]méthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

Le composé 6 est préparé de la même manière que le composé 4, au départ de l'amine 22.4 de la préparation 22 du tableau 2.

30 **EXEMPLE 7 :** (Composé N° 7) N-[2-[[2-(aminométhyl)-5-benzoxazolyl]amino]-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

190 mg du composé 6 sont traités pendant 1 heure par 3 mL de TFA dans 2 mL de DCM. Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris dans un mélange DCM / eau puis le pH est amené à 9 par ajout d'une solution de Na_2CO_3 à

15%. Après décantation, la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée, et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice, éluant 0 à 10% (v/v) de méthanol dans le DCM. 100 mg de solide jaune sont isolés. MH⁺: 551.

5 EXEMPLE 8 : (Composé N° 8) N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

Le composé 8 est préparé de la même manière que le composé 4, au départ de l'amine 23.2 de la préparation 23 du tableau 2.

10 EXEMPLE 9 : (Composé N° 9) N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

Le composé 9 est préparé de la même manière que le composé 4, au départ de l'amine de la préparation 24 du tableau 2.

15 EXEMPLE 10 : (Composé N° 10) N-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

20 A un mélange de 0,468 g du produit de la préparation 1 et 0,202 g de l'amine (III) de la préparation 25 du tableau 2, dans 6 mL de DMSO, 0,168 g de tBuOK sont ajoutés en 25 mn puis encore 0,168 g en 1 heure. Après 2 heures d'agitation le milieu réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle qui est lavé successivement par de l'eau et une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation de l'acétate d'éthyle, le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un gradient de 0 à 8% (v/v) d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. On obtient une poudre beige, m= 0,22 g. MH⁺=523.

25 EXEMPLE 11 : (Composé N° 11) N-[2-(1,3-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

Le composé 11 est préparé de la même manière que le composé 4, au départ de l'amine de la préparation 26 du tableau 2.

EXEMPLES 12-21 : (Composés N° 12-21)

30 Les composés 12-21 sont préparés de la même manière que le composé 1, au départ de l'amine (III) de la préparation 17 du tableau 2 et d'une urée appropriée sélectionnée parmi les produits de formule (II) des préparations du tableau 1.

EXEMPLE 12 : (Composé N° 12) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2-bromo-6-chlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

EXEMPLE 13 : (Composé N° 13) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-éthyl-urée.

5 EXEMPLE 14 : (Composé N° 14) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dibromophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

EXEMPLE 15 : (Composé N° 15) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dibromophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-éthyl-urée.

10 EXEMPLE 16 : (Composé N° 16) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-phényl-urée.

EXEMPLE 17 : (Composé N° 17) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(3,5-diméthoxyphényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

EXEMPLE 18 : (Composé N° 18) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-phénylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

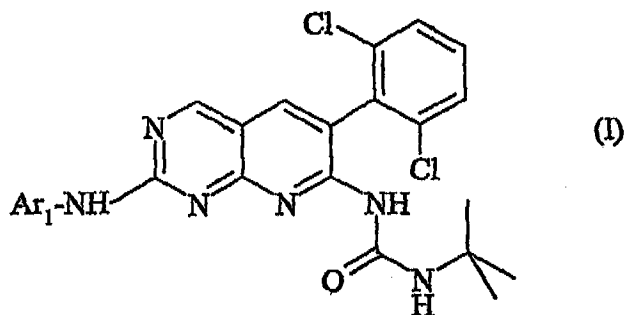
15 EXEMPLE 19 : (Composé N° 19) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-diméthylphényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

EXEMPLE 20 : (Composé N° 20) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-difluorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

20 EXEMPLE 21 : (Composé N° 21) N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1-méthyléthyl)-urée.

Les tableaux 3 et 4 suivants, illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples selon l'invention. Dans ces tableaux, Me, Et, iPr et tBu représentent respectivement les groupes méthyle, éthyle, isopropyle et *tert*-butyle, et Boc (ou BOC) représente le groupe *tert*-butoxycarbonyle.

TABLEAU 3



Composés	Ar ₁	Caractérisation RMN
1		1,50 ppm : s : 9H ; 7,50 – 7,70 ppm : m : 3H ; 7,95 ppm : dd : 2H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 8,35 ppm : s : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H ; 9,35 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H.
2		1,40 ppm : s : 9H ; 7,45 – 7,80 ppm : m : 5H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 8,35 ppm : s : 1H ; 8,80 ppm : d : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H ; 9,55 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
3		1,45 ppm : s : 9H ; 4,45 ppm : s : 2H ; 6,75 ppm : d : 1H ; 7,45 – 7,70 ppm : m : 3H ; 7,80 ppm : de : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 2H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,20 – 10,30 ppm : se : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
4		1,45 ppm : s : 9H ; 2,60 ppm : s : 3H ; 7,50 – 7,70 ppm : m : 5H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 8,30 ppm : se : 1H ; 8,90 ppm : se : 1H ; 9,15 ppm : s : 1H ; 10,45 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H.
5		1,00 ppm : t : 6H ; 1,45 ppm : s : 9H ; 2,50 ppm : qd : 4H ; 3,70 ppm : s : 2H ; 6,55 ppm : s : 1H ; 7,40 – 7,70 ppm : m : 5H ; 8,10 ppm : s : 2H ; 8,55 ppm : se : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,15 ppm : s : 1H ;

30
30

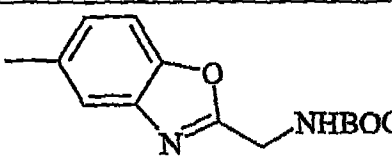
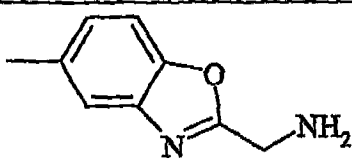
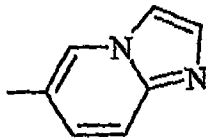
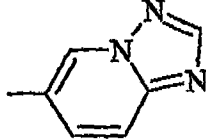
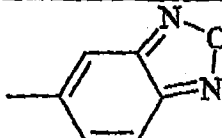
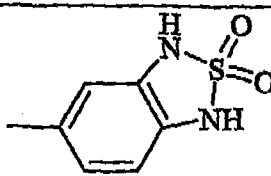
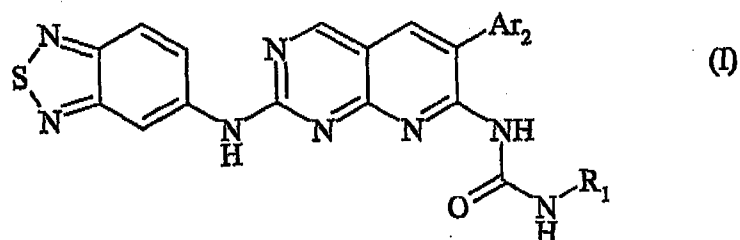
		10,65 ppm : s : 1H.
6		1,30 ppm : s : 9H ; 1,40 ppm : s : 9H ; 4,35 ppm : d : 2H ; 7,45 – 7,60 ppm : m : 5H ; 7,75 ppm : dd : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,10 ppm : se : 1H ; 8,65 ppm : s : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,30 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
7		1,45 ppm : s : 9H ; 2,10 ppm : se : 2H ; 3,90 ppm : s : 2H ; 7,45 – 7,70 ppm : m : 4H ; 7,80 ppm : dd : 1H ; 8,05 ppm : s : 1H ; 8,15 ppm : se : 1H ; 8,65 ppm : s : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 10,25 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
8		1,50 ppm : s : 9H ; 7,40 – 7,70 ppm : m : 7H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 8,20 ppm : s : 1H ; 9,10 ppm : s : 1H ; 9,65 ppm : s : 1H ; 10,30 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
9		1,50 ppm : s : 9H ; 7,45 – 7,70 ppm : m : 3H ; 7,85 ppm : s : 2H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 8,25 ppm : d : 1H ; 8,40 ppm : s : 1H ; 9,15 ppm : s : 1H ; 10,10 ppm : s : 1H ; 10,55 ppm : s : 1H ; 10,60 ppm : s : 1H.
10		1,45 ppm : s : 9H ; 7,50-7,70 ppm : mt : 3H ; 7,75 ppm : d : 1H ; 8,00 ppm : d : 1H ; 8,20 ppm : s : 1H ; 8,40 ppm : s : 1H ; 9,15 ppm : s : 1H ; 9,25 ppm : s : 1H ; 10,65 ppm : s : 1H ; 10,90 ppm : s : 1H.
11		1,45 ppm : s : 9H ; 6,65 ppm : d : 1H ; 7,40 ppm : s : 1H ; 7,45-7,70 ppm : m : 4H ; 8,05 ppm : s : 2H ; 9,05 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 10,55 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : se : 2H.

TABLEAU 4



Composé	R1	Ar2	Caractérisation RMN
12	<i>Tert</i> -butyl	2-Bromo-6-chlorophényl	1,50 ppm : s : 9H ; 7,45 ppm : t : 1H ; 7,65 ppm : d : 1H ; 7,80 ppm : d : 1H ; 8,00 ppm : dd : 2H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 8,25 ppm : s : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H ; 9,30 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H ; 10,85 ppm : s : 1H.
13	Ethyl	2,6-Dichlorophényl	(DMSO + TFA deutéré) 1,15 ppm : t : 3H ; 3,35 ppm : qd : 2H ; 7,50-7,70 ppm : m : 3H ; 8,00 ppm : dd : 2H ; 8,45 ppm : s : 1H ; 9,00 ppm : s : 1H ; 9,30 ppm : s : 1H.
14	<i>Tert</i> -butyl	2,6-Dibromophényl	1,50 ppm : s : 9H ; 7,35 ppm : t : 1H ; 7,80 ppm : d : 2H ; 8,00 ppm : dd : 2H ; 8,15 ppm : s : 2H ; 9,15 ppm : s : 1H ; 9,30 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H ; 10,85 ppm : s : 1H.
15	Ethyl	2,6-Dibromophényl	1,30 ppm : t : 3H ; 3,30 ppm : qd : 2H ; 7,35 ppm : t : 1H ; 7,80 ppm : d : 2H ; 8,00 ppm : dd : 2H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 8,50 ppm : s : 1H ; 9,15 ppm : s : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H ; 10,20 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
16	Phényl	2,6-Dichlorophényl	7,15 ppm : t : 1H ; 7,50-7,70 ppm : mt : 5H ; 7,75-8,10 ppm : mt : 4H ; 8,30 ppm : s : 1H ; 9,25 ppm : s : 1H ; 9,35 ppm : s : 1H ; 9,50 ppm : s : 1H ; 10,85 ppm :

32
32

			s : 1H ; 13,30 ppm : s : 1H.
17	<i>Tert</i> -butyl	3,5-Diméthoxyphényl	1,50 ppm : s : 9H ; 3,70 ppm : s : 6H ; 6,65 ppm : s : 3H ; 7,30 ppm : s : 1H ; 8,00 ppm : dd : 2H ; 8,20 ppm : s : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H ; 9,30 ppm : s : 1H ; 10,50 ppm : s : 1H ; 10,70 ppm : s : 1H.
18	<i>Tert</i> -butyl	Phényl	1,50 ppm : s : 9H ; 7,25 ppm : s : 1H ; 7,45-7,65 ppm : m : 5H ; 8,00 ppm : dd : 2H ; 8,20 ppm : s : 1H ; 9,20 ppm : s : 1H ; 9,35 ppm : s : 1H ; 10,50 ppm : s : 1H ; 10,75 ppm : s : 1H.
19	<i>Tert</i> -butyl	2,6-Diméthylphényl	1,45 ppm : s : 9 H ; 2,00 ppm : s : 6 H ; 6,55 ppm : s : 1 H ; 7,20-7,40 : m : 3 H ; 7,95 ppm : dd : 2 H ; 8,10 ppm : s : 1 H ; 9,15 ppm : s : 1 H ; 9,30 ppm : s : 1 H ; 10,45 ppm : s : 1 H ; 10,65 ppm : s : 1 H.
20	<i>Tert</i> -butyl	2,6-Difluorophényl	1,45 ppm : s : 9 H ; 7,15-7,30 : mt : 2 H ; 7,50-7,70 ppm : mt : 1 H ; 7,95 ppm : dd : 2 H ; 8,25 ppm : s : 1 H ; 8,45 ppm : s : 1 H ; 9,15 ppm : s : 1 H ; 9,30 ppm : s : 1 H ; 10,50 ppm : s : 1 H ; 10,70 ppm : s : 1 H.
21	Iso-propyl	2,6-Dichlorophényl	1,35 ppm: d: 6H; 3,80-4,00 ppm: mt: 1H; 7,40-7,55 ppm: mt: 1H; 7,60-7,65 ppm: mt: 2H; 7,95 ppm: dd: 2H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,60 ppm: s: 1H; 9,15 ppm: s: 1H; 9,25 ppm: s: 1H; 10,45 ppm: d: 1H; 10,75 ppm: s: 1H.

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 :

33
33

- 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),

5 - 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 poulmon: 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),

10 - 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),

15 - 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 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Germany), K-562 (décrite par Lozzio et al., J Natl Cancer Inst 50: 535 (1973), par Lozzio et al., Blood 45: 321 (1975), et délivré par DSMZ n° ACC 10), KG-1a (décrite par Koeffler et al., Blood 56: 265 (1980), et délivré par DSMZ n°ACC 421), et Kasumi-1 (décrite par Asou et al., Blood 77: 2031 (1991), et délivré par DSMZ n° ACC 220).

25 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 30 10 µM, selon la lignée tumorale et le composé testé. Par exemple, le composé n°1 présente une CI₅₀ de 40nM sur la lignée K-562, une CI₅₀ de 50 nM sur la lignée KG-1a et une CI₅₀ de 40 nM sur la lignée Kasumi-1. Sur la lignée K-562, le composé n°5 présente une CI₅₀ de 5 nM, le composé n°9 présente une CI₅₀ de 19 nM, le composé n°13 présente une CI₅₀ de 74 nM. Sur la lignée SF268, le composé n°7 35 présente une CI₅₀ de 43 nM.

34
34

5 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 provoquées par la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire et dans la polyarthrite rhumatoïde.

10 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).

15 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. 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.

20 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 poumon ; 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'œsophage ; 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
30 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
35 des cellules T ou B, lymphomes non hodgkiniens ou hodgkiniens, myélomes, hémopathies malignes diverses.

88
35

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. Une composition pharmaceutique peut aussi contenir en outre un autre principe anticancéreux.

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
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,

36
36

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.

5 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.

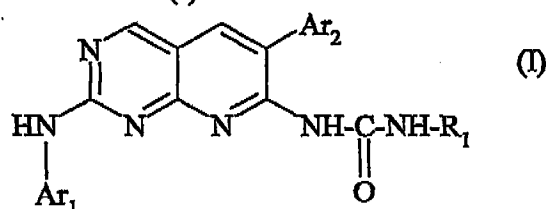
10 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvates.

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 nitrosourées tels que la carmustine, la lomustine, la sémustine, 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 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 capécitabine, 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 antiinflammatoires 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 triphénylthiophosphoramide, l'altrétamine ; les agents antiangiogéniques ; la thalidomide ; les adjuvants d'immunothérapie ; les vaccins.

35 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

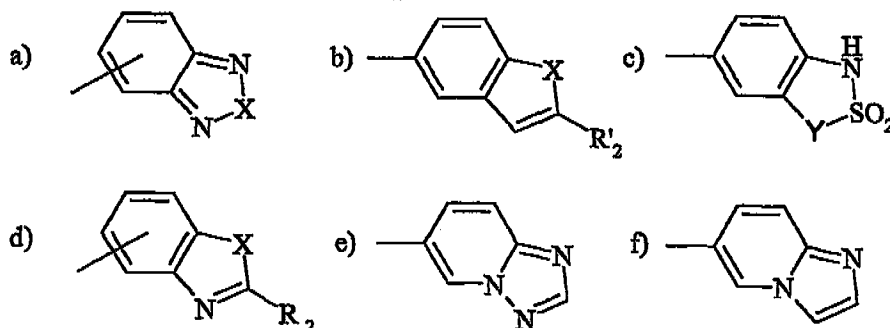
REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- 5 - R₁ est sélectionné dans un groupe constitué par (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle-(C₃-C₇)cycloalkyle, CH₂COR₃, phényle, ou phényle substitué par hydroxy et/ou halogène et/ou (C₁-C₆)alkyle.
- R₃ représente un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino ;
- 10 - Ar₁ représente un radical choisi parmi :



dans lequel X représente O ou S, Y représente CH₂ ou NH, et R₂ est sélectionné dans le groupe constitué par H, (C₁-C₆)alkyle ou (CH₂)_nNR₄R₅, et R'₂ est (CH₂)_nNR₄R₅.

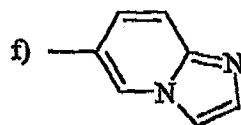
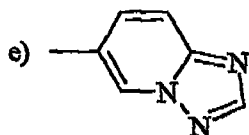
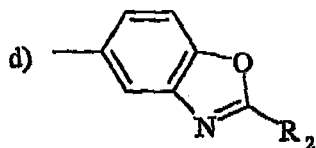
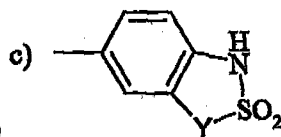
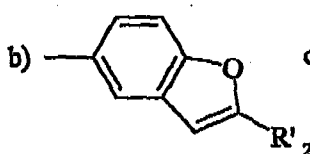
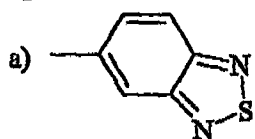
- 15 - R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un substituant choisi parmi H, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alkyle-(C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, C(=NH)NH₂, SO₂(C₁-C₆)alkyle, R₅ peut également représenter un groupe CO-(C₁-C₄)alkyle, CO-(C₃-C₇)cycloalkyle, CO-aryle, SO₂-aryle, *tert*-butoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl;
- 20 - ou R₄ et R₅ 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;

39
39

- 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.

5 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

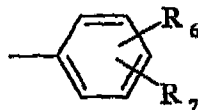
- Ar₁ représente un radical choisi parmi :



dans lequel R₂ est CH₃ ou (CH₂)_nNR₄R₅, et R'₂ est CH₂NR₄R₅, dans lequel R₄ et R₅ sont indépendamment sélectionnés parmi H et (C₁-C₆)alkyle, et Y représente CH₂ ou NH.

10 3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que :

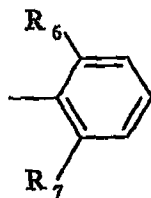
- Ar₂ est :



15 dans lequel chaque R₆, R₇ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, CH₃, OCH₃, F, Cl, Br.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 3, caractérisé en ce que :

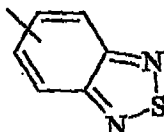
- Ar₂ est :



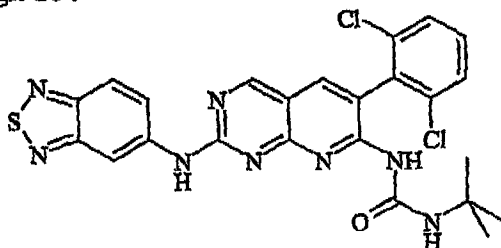
20 dans lequel chaque R₆, R₇ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, CH₃, OCH₃, F, Cl, Br.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 4, caractérisé en ce que :

- Ar₁ est :



5 6. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il s'agit de :



N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

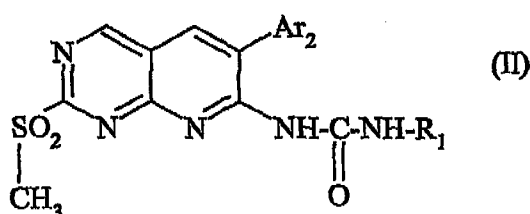
10 7. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il s'agit de :

- N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-4-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
- N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-[(1,3-dihydro-2,2-dioxido-2,1-benzisothiazol-5-yl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
- 15 - N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-[(2-méthyl-6-benzoxazolyl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
- N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-[[2-[(diéthylamino)méthyl]-5-benzofuranyl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
- 20 - [[5-[[6-(2,6-dichlorophényl)-7-[[[(1,1-diméthyléthyl)amino]carbonyl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]amino]-2-benzoxazolyl]méthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle ;
- N-[2-[[2-(aminométhyl)-5-benzoxazolyl]amino]-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
- 25 - N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
- N-[6-(2,6-dichlorophényl)-2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;

41
41

- 5
- N-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
 - N-[2-(1,3-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
 - 10 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2-bromo-6-chlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-éthyl-urée ;
 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dibromophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
 - 15 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dibromophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-éthyl-urée ;
 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-phényl-urée ;
 - 20 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(3,5-diméthoxyphényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-phénylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-diméthylphényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-difluorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ;
 - N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1-méthyléthyl)-urée.
- 25 8. 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
- 30 enrichie en un énantiomère ;
- en ce qu'il est éventuellement salifié,
et en ce qu'il est éventuellement hydraté ou solvaté.
- 35 9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

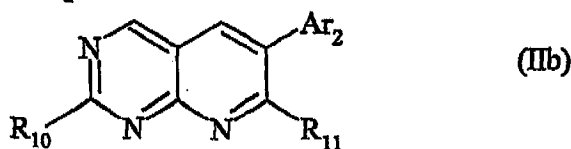
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un autre principe actif anticancéreux.
11. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).
12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules.
13. Utilisation selon la revendication 12, pour la prévention et le traitement des leucémies, des tumeurs solides primaires et métastatiques, des carcinomes et cancers.
14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir sur un composé de formule :



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 .

15. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, 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(O)-NH- R_1 ; 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) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de publicación internacional
11 Enero 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Número de publicación
internacional

WO 2007/003765 A1

- (51) Clasificación internacional de Patentes⁷:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/EP2006/001518
- (22) Fecha de presentación internacional:
29 Junio 2006 (29.06.2006)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0507032 1 Julio 2005 (01.07.2007) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI AVENTIS [FR/FR]; 174 Avenue De France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
BOURRIE, Bernard [FR/FR]; 678 Rue Colline, F-34980 Saint Gely Du Fesc (FR). CASELLAS, Pierre [FR/FR]; 10 Rue Carl Von Linné, F-34090 Montpellier (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 206 Rue Des Asphodèles, F-34980 Montpellier (FR). MUNEUX, Claude [FR/FR]; Chemin Perayrols, F-34270 Les Matelles (FR). PERREAUT, Pierre [FR/FR]; 110 Allée Des Peupliers, F-34980 Saint Clement De Riviere (FR).
- (74) Agente: ROUSSEAU, Pierick; Sanofi Aventis, Direction Brevets, 174 Avenue De France, F-75013 Paris (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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Publicada:

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

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[2,3-d]PIRIMIDINA, SU PREPARACION, SU APLICACION EN TERAPEUTICA

(57) Resumen: La presente invención tiene como objetivo derivados de pirido[2,3-d]pirimidina, su preparación y su aplicación en terapéutica. Estos compuestos son potencialmente útiles para tratar trastornos de la proliferación celular.

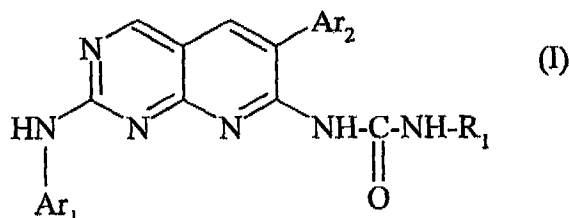
45
45

DERIVADOS DE PIRIDO[2,3-d]PIRIMIDINA, SU PREPARACION, SU APLICACION EN TERAPEUTICA.

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

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

Así, y según un primer aspecto, la presente invención tiene como objetivo compuestos que responden a la fórmula (I) :

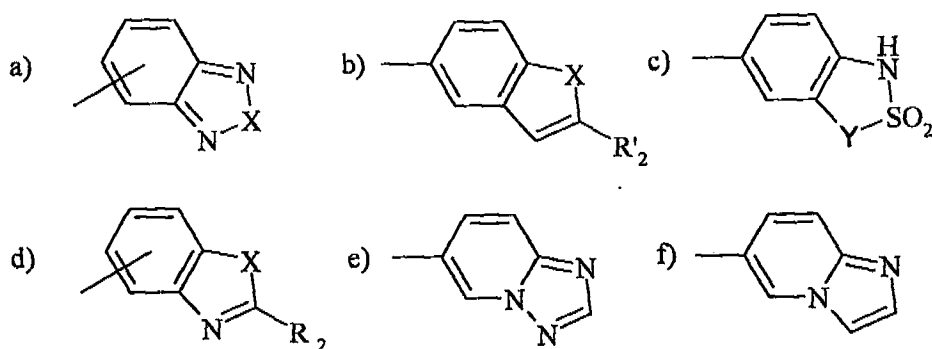


en la que:

- R₁ se elige entre un grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, CH₂COR₃, fenilo, o fenilo sustituido con hidroxilo y/o halógeno y/o alquilo C₁-C₆.

- R₃ representa un grupo hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄;

--Ar₁ representa un radical elegido entre:

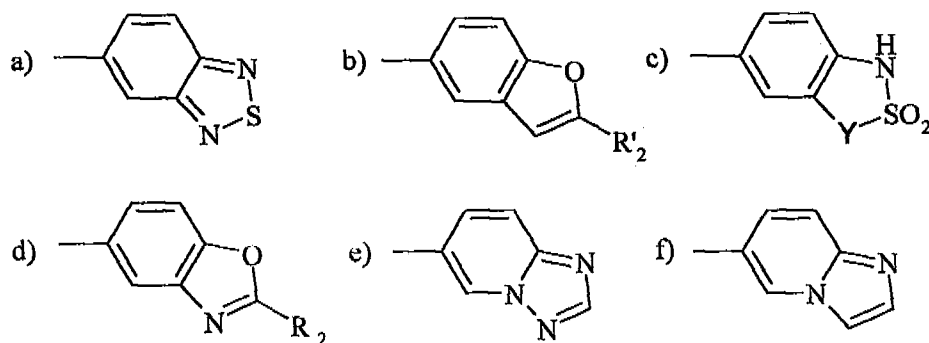


en el que X representa O o S, Y representa CH₂ o NH, y R₂ se elige entre el grupo constituido por H, alquilo C₁-C₆ o (CH₂)_nNR₄R₅ , y R'₂ es (CH₂)_nNR₄R₅.

46
46

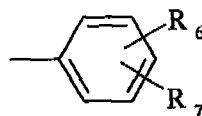
- R₄ y R₅ representan cada uno independientemente el uno del otro un sustituyente elegido entre H, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, C(=NH)NH₂, SO₂-alquilo C₁-C₆. R₅ puede igualmente representar un grupo CO-alquilo C₁-C₄, CO-cicloalquilo C₃-C₇, CO-arilo, SO₂-arilo, *terc*-butoxicarbonilo o benziloxicarbonilo;
- 5 - o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, estando dicho radical no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄-OH, COO-alquilo C₁-C₆;
- 10 - 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;

Según una variante preferida, los compuestos de fórmula (I) tienen un sustituyente Ar₁ que representa un radical elegido entre:



en el que R₂ es CH₃ o (CH₂)_nNR₄R₅, y R'₂ es CH₂NR₄R₅, en el que R₄ y R₅ se eligen independientemente entre H y alquilo C₁-C₆, Y representa CH₂ o NH.

Los productos según la invención tienen ventajosamente un sustituyente Ar₂ que representa un radical :



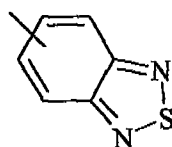
en el que cada R₆, R₇ se elige independientemente entre el grupo constituido por H, CH₃, OCH₃, F, Cl, Br. R₆ y R₇ están ventajosamente en posición 2 y 6.

Los productos según la invención tienen ventajosamente un sustituyente Ar₂ elegido entre fenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,4-

47
47

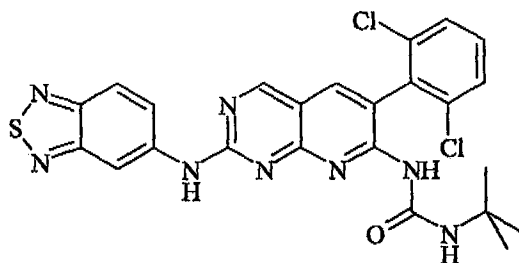
dimetoxifenilo, 2,6-dibromofenilo, 2-bromo-6-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-dimetilfenilo, y 2,6-difluorofenilo.

Según una variante preferida, los compuestos de fórmula (I) tienen un sustituyente Ar₁ que representa un radical elegido entre:



5

Un compuesto más particularmente preferido según la invención es:



(N-[2-(2,1,3-benzotriazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea).

10

Los compuestos de los ejemplos que siguen son un objetivo de la presente invención.

Un compuesto conforme a la invención puede (i) estar en forma no quiral, o racémica, o enriquecido en un estereoisómero, o enriquecido en un enantiómero; (ii) estar eventualmente en forma de sal, y (iii) estar eventualmente hidratado o solvatado.

15

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

20

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

25

Las sales de adición de ácidos o de bases se preparan ventajosamente con, respectivamente, ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros

48
48

ácidos o de bases útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

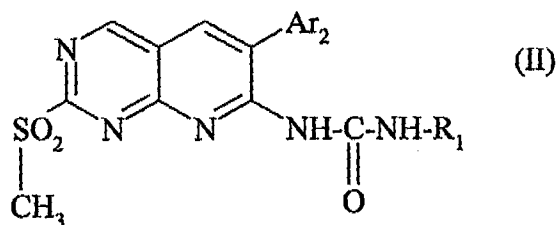
Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención se entiende por:

- un átomo de halógeno: 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, 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, adamantilo.

Los compuestos de fórmula (I) se preparan por reacción entre un compuesto de fórmula (II) :

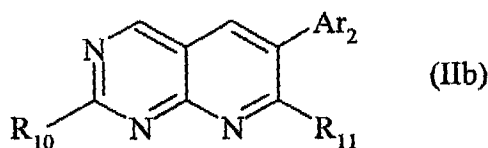
49
49



5 en la que R_1 y Ar_2 son tal como se han definido para (I), y 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 .

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 :



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

15 Cuando R_{10} 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, eventualmente en presencia de una traza de ácido tal como cloruro de hidrógeno; o

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

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

Cuando R_{10} es alquil-S(O)m- con $m = 0 \text{ ó } 1$, se puede efectuar la reacción con Ar'_1NH_2 (III) en el estado fundido, preferentemente a una temperatura cercana a 200° C , sin catalizador.

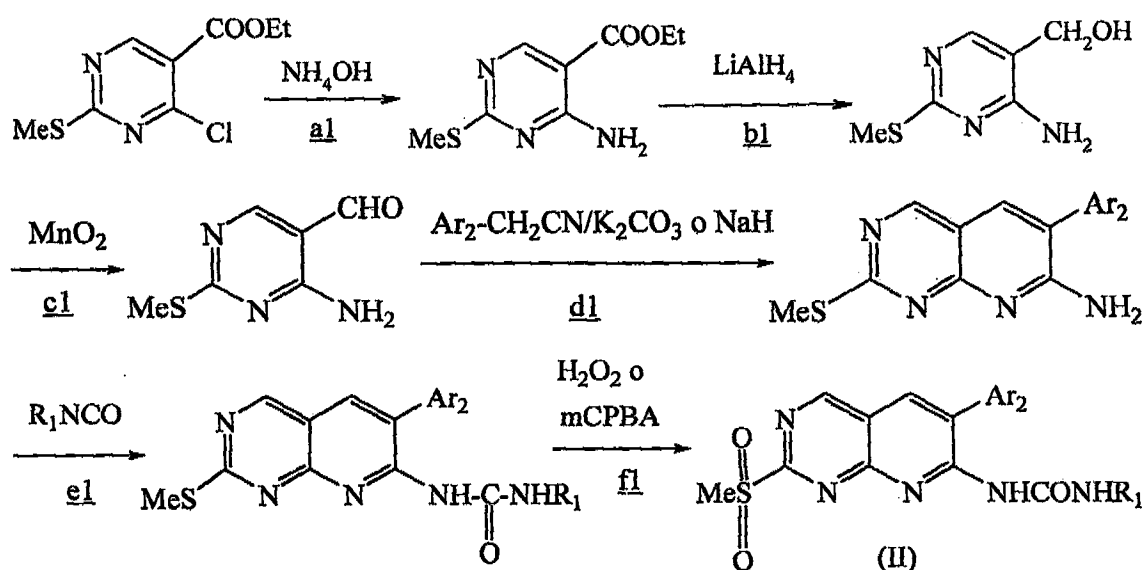
25 Llegado el caso, las funciones aminas presentes en el grupo Ar'_1 del compuesto (III) se transforman en sal o se protegen previamente.

58
58

Los compuestos de fórmula (II) se preparan siguiendo el modo operatorio descrito en la patente europea 790 997 y la patente de EE.UU. 5 733 913, como se describen en el esquema 1 a continuación:

5

ESQUEMA 1



10 MCPBA: ácido *meta*-cloroperbenzoico.

Las aminas de fórmula (III) Ar'₁NH₂ se conocen o se preparan mediante métodos conocidos a partir de derivados nitrados Ar'₁NO₂ (IV) correspondientes, por reducción bien (i) en medio ácido en presencia de un metal tal como hierro o cinc en polvo, bien (ii) con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C. Ar'

15 representa Ar o un precursor de Ar.

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

Los compuestos según la invención se obtienen en forma racémica; se puede preparar a continuación los isómeros ópticamente puros al utilizar métodos de desdoblamiento conocidos por el experto en la técnica, tal como la cristalización por formación de sales con agentes quirales. Se pueden preparar igualmente compuestos según la invención en forma ópticamente pura al utilizar métodos de síntesis asimétrica o estereoespecífica, la utilización de técnicas cromatográficas al utilizar una fase quiral. Además, los productos de la invención pueden separarse *via* la formación de diastereoisómeros, su separación, luego la descomposición del diastereoisómero

81
51

farmacológicamente útil en su producto activo enantioméricamente puro. Se pueden emplear técnicas enzimáticas también. Se pueden utilizar técnicas separativas suplementarias conocidas. Incluyen aquellas divulgadas en: Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley and Sons, New York (1981).

5 Los compuestos según la invención pueden prepararse igualmente 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 métodos precitados.

10 Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos intermedios y compuestos conforme a la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la presente invención.

En los ejemplos, se utilizan las abreviaturas siguientes:

Boc: *tert*-butoxicarbonilo

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

15 THF: tetrahidrofurano

TA: temperatura ambiente

TFA: ácido trifluoroacético

DCM: diclorometano

DMSO: dimetilsulfóxido

20 DMF: dimetilformamida

MeOH: metanol.

DCCI : dicitclohexilcarbodiimida

DIPEA :diisopropiletilamina

KHSO₄ / K₂SO₄ : solución al 5 % de KHSO₄ / K₂SO₄.

25

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón se registran a 200 ó 250 MHz en DMSO-d₆, salvo indicación de 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, mt: multiplete, se: singlete expandido, dd: doblete de doblete, cd: cuádruplete, qt: quintuplete.

30

F: punto de fusión (en grados Celsius) tal como se mide sobre un aparato Büchi B545 con un gradiente de temperatura de 1°C por minuto.

52
52

MH⁺ : Espectro de Masas; Los compuestos se analizaron por acoplamiento HPLC - UV - MS (cromatografía líquida- detección UV - espectrometría de masas). El aparato utilizado, comercializado por Agilent, está compuesto por un cromatógrafo HP1100 equipado con un detector de barra de diodos

5 Agilent y con un espectrómetro de masas cuadrupolar MSD Quad.

Las condiciones analíticas son las siguientes:

. Columna: Symmetry C18 (50 x 2,1 mm; 3,5 µm)

Eluyente A : H₂O + TFA 0,005 % a pH 3,15

Eluyente B : CH₃CN + TFA 0,005 %

10 Gradiente:

Tiempos (min)	% B
0	0
10	90
15	90
15	0
20	0

Temperatura de la columna: 30°C

Caudal: 0,4 mL/min.

Detección: = 210 nm

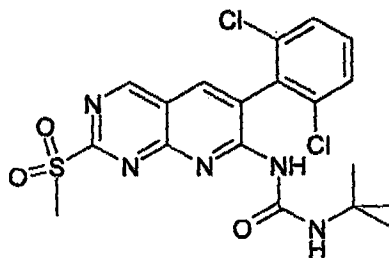
20 tr : Tiempo de retención

v : volumen.

Preparación de un compuesto de fórmula (II).

Preparación 1

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



30

83
53

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 añadieron en 20 minutos, y manteniendo la temperatura hacia 20°C, 140 mL de una solución de NH₄OH al 20%. Después de 20 horas de
5 agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentró a vacío casi hasta sequedad, luego se retomó el residuo en 350 mL de agua, se agitó 20 minutos, se filtró, se lavó con 3x60 mL de agua luego se secó a vacío en presencia de P₂O₅. Se obtuvo un sólido blanco, F = 134-135°C, m = 39,9 g.

10 1.2 [4-Amino-2-(metiltio)pirimidin-5-il]metanol.

A 39,68 g de éster obtenido en la etapa precedente disuelto en 1 litro de THF se añadieron en 45 minutos 210 mL de una solución 1M en LiAlH₄ en THF, manteniendo la temperatura inferior a 30°C. Se agitó todavía 1 hora luego se bajó la temperatura a 5°C y se añadieron sucesivamente gota a gota 9 mL de agua, 6,5 mL de sosa 5N luego
15 32 mL de agua. Después de 10 minutos de agitación, el sólido se filtró luego se enjuagó con THF. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad luego el residuo se redisolvió en 600 mL de tolueno a ebullición, se filtró rápidamente en caliente para eliminar un poco de insoluble y el filtrado se dejó enfriar una noche. Los cristales blancos obtenidos se filtraron, se lavaron con un poco de tolueno luego de éter y se secaron, F = 124-
20 127°C, m = 23,9 g.

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

A una suspensión de 23,8 g de alcohol obtenido en la etapa precedente en 1600 mL de cloroformo, se añadieron en 2 minutos 79,5 g de MnO₂ activo y se agitó 1 noche
25 a temperatura ambiente; el sólido se filtró, se lavó con 3x75 mL CHCl₃ y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad; el residuo sólido blanco se retomó en éter, se filtró, se secó, F = 184-186°C, m = 21,05 g.

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

30 A 21 g del aldehído obtenido en la etapa precedente, disuelto en 240 mL de DMF y enfriado a 5°C se añadieron en 5 minutos 5,47 g de NaH 60% luego en 20 minutos, en pequeñas fracciones, 29,05 g de 2,6-diclorofenilacetnitrilo. La agitación se

54
34

continuó 30 minutos a 5°C luego una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfrió a 5°C y se añadieron 65 mL de una solución saturada de NH₄Cl luego 500 mL de una mezcla agua/hielo; se formó un precipitado rojo que se filtró, se lavó 2 veces con agua, se secó por succión, se lavó con éter, con 100 mL de cloroformo, luego con éter de nuevo; después de secado se obtuvo un sólido blanco, F = 250-253°C, m = 29,92 g.

Las fases éter y cloroformo de lavado se concentraron hasta sequedad, se retomó en un poco de cloroformo al que se añadió éter: se obtuvo un segundo lote de 3,15 g, m total= 33,07 g.

10

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 solución en 300 mL de DMF, se añadieron en 10 minutos y manteniendo la temperatura inferior a 25°C, 4,6 g de NaH al 60% ; se agitó todavía 20 minutos luego se añadieron en 20 minutos 12,2 mL de isocianato de tertibutilo luego se agitó una noche. El medio de reacción se vertió lentamente sobre 800 mL de una mezcla agua/hielo +100 mL d'HCl 6N ; el precipitado formado se filtró, se lavó con agua, se secó por succión luego se agitó 1 hora en 300 mL de éter, luego se filtró, se lavó con éter y se secó. Se obtuvo un sólido beige, F = 195-196°C (dec.), m = 26,5 g.

20

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 urea obtenida anteriormente en solución en 300 mL de cloroformo, se añadieron en 25 minutos, y manteniendo la temperatura inferior a 25°C, 27 g de ácido métacloroperbenzoico (77%). Se formó un precipitado. Después de 2 horas el medio de reacción se diluyó con 1 litro de diclorometano y se añadió Na₂SO₄, luego 14 g de Ca(OH)₂. Después de 30 minutos de agitación el sólido se filtró, se lavó con diclorometano luego el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se trituroó en 80 mL de éter en caliente; se dejó enfriar, luego el sólido blanco se filtró, se lavó con éter y se secó, F = 138-140°C, m= 20,5 g.

30

58
55

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

Tabla 1

<u>Prep.</u>	<u>Ar2</u>	<u>R1</u>	<u>RMN</u>
1	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.
2	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	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.
4	2,6-diclorofenilo	etilo	1,20 ppm: t: 3H; 3,40 ppm: cd: 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.
5	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.
6	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.
7	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.
8	2,6-dibromofenilo	terc-	1,40 ppm: s: 9H; 3,50 ppm: s: 3H; 7,40

56

		butilo	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.
9	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.
10	2,6-dibromofenilo	etilo	1,15 ppm: t: 3H; 3,30 ppm: cd: 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.
11	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.
12	2,6-dibromofenilo	fenilo	3,55 ppm: s: 3H; 7,10 ppm: t: 1H; 7,35 ppm: cd: 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.
13	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.
14	2,6-Dimetilfenilo	terc-butilo	1,40 ppm: s: 9H; 2,00 ppm: s: 6H; 3,50 ppm: s: 3H; 7,10 ppm: s: 1H; 7,25-7,45: m: 3H; 8,45 ppm: s: 1H; 9,60 ppm: s: 1H; 9,80 ppm: s: 1H.
15	2,6-difluorofenilo	terc-butilo	1,40 ppm: s: 9H; 3,50 ppm: s: 3H; 7,25-7,40: mt: 2H; 7,55-7,70 ppm: mt: 1H; 8,65 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H; 9,60 ppm: s: 1H; 9,75 ppm: s: 1H.

57
57

16	2,6-diclorofenilo	Iso-propilo	1,20 ppm: d: 6H; 3,50 ppm: s: 3H; 3,85-4,00 ppm: mt: 1H; 7,50-7,70 ppm: m: 3H; 8,50 ppm: s: 1H; 9,25 ppm: s: 1H; 9,65 ppm: s: 1H; 9,75 ppm: se: 1H.
----	-------------------	-------------	---

Preparación de los compuestos de fórmula (III):

Los números de preparación utilizados reenvían a los números de los compuestos de la tabla 2 descrita a continuación.

5 Preparaciones 17 y 18:

Producto comercial.

Preparación 19

Preparado según *J. Hetero. Chem.* 1986, 23, 1645-1649 y aislado en forma de hidrocloreuro.

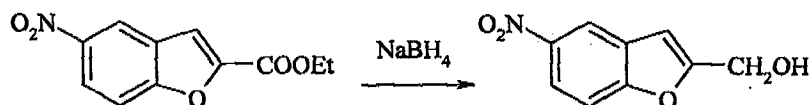
10 Preparación 20

Preparado según *J. Chem. Soc.* 1928, 121.

Preparación 21

21.1

15

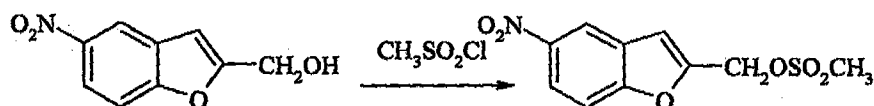


20

A 1,12 g de 5-nitro-benzo[b]furan-2-carboxilato de etilo en 50 mL de THF, se añadieron 2,27 g de NaBH₄ en pequeñas porciones durante 8 horas, luego se agitó durante 40 horas. Se añadieron 5 mL de metanol luego 5mL de agua. El medio de reacción se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, con una solución de KHSO₄/K₂SO₄ 5%, con agua, luego con una solución saturada de NaCl. Después de secado y concentración bajo presión reducida, se recogieron 0,74 g del producto esperado en forma sólida.

80
38

21.2

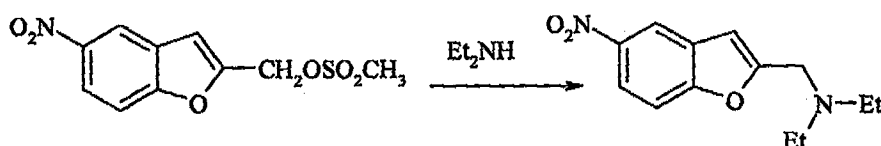


5 730 mg del producto obtenido en la etapa 21.1 se disolvieron en 9 mL de DCM y se mantuvieron a 5°C. Se añadió 1 mL de trietilamina a 5°C, luego en 15 minutos, se añadieron 536 mg de cloruro de metanosulfonilo. La temperatura se mantuvo a 5°C durante 15 minutos, luego el medio de reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente durante 55 minutos. El medio de reacción se diluyó a continuación con DCM

10 y agua. La fase orgánica se decantó, se lavó con agua, con una solución saturada de NaCl, se secó y se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvieron 0,98 g de aceite, que comprendía una mezcla de mesilato (producto esperado) y de cloruro (producto de sustitución de CH₂OH en posición 2 del benzo[*b*]furano con un CH₂Cl).

15

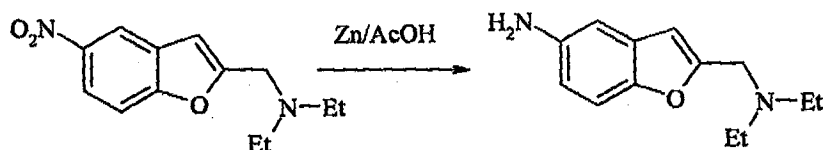
21.3



20 Se trataron 0,97 g del producto obtenido en la etapa 21.2 en 10 mL de DMF, con 1,05 g de dietilamina durante 18 horas. El medio de reacción se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, con una solución saturada de NaCl, se secó, luego los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. Se obtuvieron 0,93 g de aceite.

25

21.4



A 1,16 g de producto obtenido en la etapa 21.3 en 40 mL de THF, se añadieron

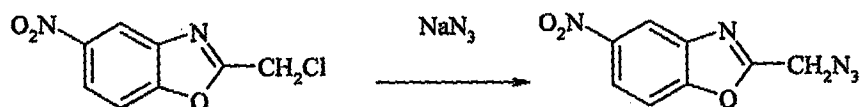
30 4,48 g de Zn en polvo, luego, a -5°C, 5 mL de ácido acético, durante un período de 25 minutos. Después de 1h15 de reacción, el sólido residual se eliminó del medio de reacción mediante filtración, el sólido se lavó con un poco de THF, las fases orgánicas

se juntaron, se diluyeron con AcOEt y agua, luego se llevaron a pH = 9 con NaOH 10N. Después de decantación, la fase orgánica se aisló y se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 15%, con agua, con una solución saturada de NaCl, se secó y se evaporó. Se obtuvieron 900 g de aceite.

5

Preparación 22

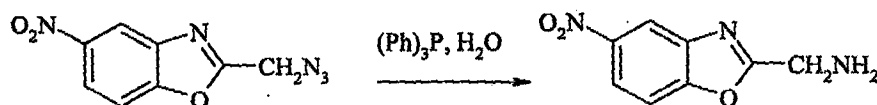
22.1



A 1,64 g de 2-clorometil-5-nitro-benzoxazol (preparado según *Synth. Communications* 1989, 19, 2921-2924) en 25 mL de DMF, se añadieron 1,26 g de nitruro de sodio y se agitó una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se vertió sobre 150 mL de AcOEt y se lavó dos veces con agua helada, luego con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida. Se recogió 1,42 g de aceite negro.

15

22.2



20

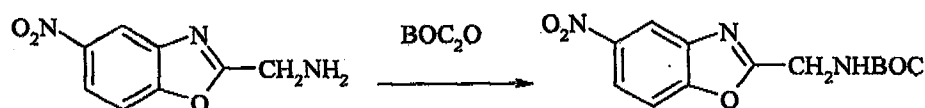
A 1,40 g del producto obtenido en la etapa 22.1 en 30 mL de AcOEt, se añadieron 2,84 g de trifenilfosfina en 10 minutos, luego, después de 10 minutos, se añadieron 1,16 mL de agua en 2 minutos. Después de 24 horas bajo agitación a 60°C, luego enfriamiento, el medio de reacción se diluyó con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua luego con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se retomó en Et₂O y se extrajo dos veces con HCl 1N. Las fases ácidas se juntaron, se pusieron en contacto con AcOEt y se llevaron a pH = 10 con NaOH 10N. Después de decantación, la fase orgánica se lavó con agua, luego con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó y se

25

60

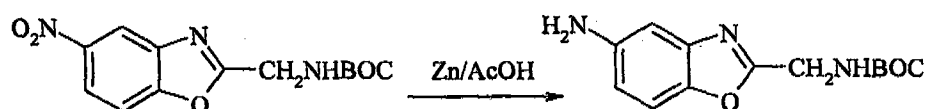
concentró bajo presión reducida para proporcionar 468 mg del producto esperado en forma de aceite.

22.3



5 El producto obtenido en la etapa 22.2 se disolvió en 10 mL de DCM, luego se añadieron 0,4 equivalentes de trietilamina luego 1,1 equivalentes de BOC₂O. Después de 5H, el medio de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ luego se lavó con, sucesivamente, una solución al 5% de KHSO₄/K₂SO₄, agua, una solución saturado de NaCl. El bruto se secó y se evaporó bajo presión reducida para la obtención de 388 mg del producto esperado.

22.4



15

El producto obtenido en la etapa 19.3 se redujo cuantitativamente con Zn/AcOH para la obtención de un aceite, según el método descrito en la preparación 18.4

20

Preparación 23

23.1

Preparado según *J. Hetero. Chem.* 1973, 10, 755.

23.2

25 Reducción del producto obtenido en la etapa 23.1 con Sn/HBr en agua según *Chem.Abstr.* 1950, 4474.

Preparación 24

Preparado según *J. Hetero. Chem.* 1970, 7, 1019-1027.

Preparación 25

30 Preparado según *Boll. Sci. Fac. Chim.Ind. Bologna* 1964 vol.22 páginas 33-37

Preparación 26

5/6

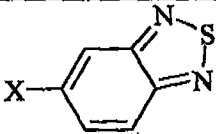
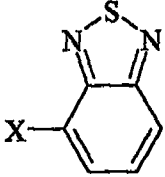
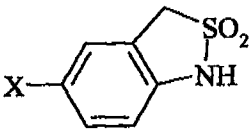
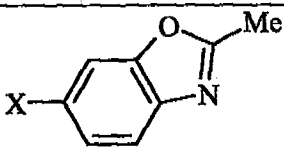
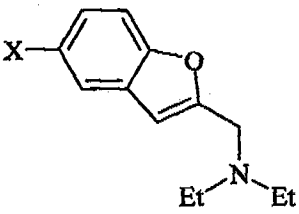
Preparado según el modo operatorio descrito en la solicitud de patente WO92/05164.

Los compuestos de fórmula (III) están caracterizados en la tabla 2 siguiente:

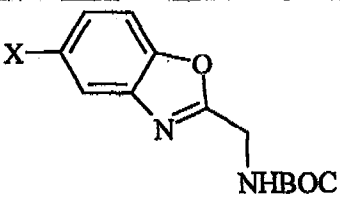
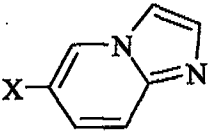
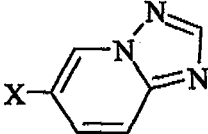
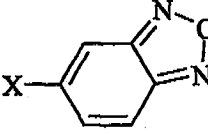
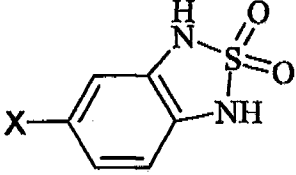
5

Tabla 2

Preparaciones de los compuestos de fórmula (III):

Prep.	Ar ₁	X = NO ₂ (IV), HCl RMN	X = NH ₂ (III) RMN
17		-	Producto comercial.
18		-	Producto comercial.
19		-	Preparado según <i>J. Hetero. Chem.</i> 1986, 23, 1645-1649 y aislado en forma de hidrocloreuro.
20		-	Preparado según <i>J. Chem. Soc.</i> 1928, 121
21		21.3 1,00 ppm: t: 6H; 2,50 ppm: cd: 4H; 3,75 ppm: s: 2H; 7,00 ppm: s: 1H; 7,75 ppm: d: 1H; 8,15 ppm: d: 1H; 8,50 ppm: d: 1H.	21.4 1,00 ppm: t: 6H; 2,55 ppm: cd: 4H; 3,65 ppm: s: 2H; 4,90 ppm: se: 2H; 6,45 ppm: s: 1H; 6,50 ppm: dd: 1H; 6,65 ppm: d: 1H; 7,15 ppm: d: 1H.

62
62

22		22.3 1,40 ppm: s: 9H; 4,45 ppm: d: 2H; 7,65 ppm: t: 1H; 7,95 ppm: d: 1H; 8,30 ppm: dd: 1H; 8,60 ppm: d: 1H.	22.4 1,35 ppm: s: 9H; 4,25 ppm: d: 2H; 4,95: se: 2H; 6,55 ppm: dd: 1H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,25 ppm: d: 1H; 7,45 ppm: t: 1H.
23		23.1 Preparado según <i>J. Hetero. Chem.</i> 1973, 10, 755.	23.2 Preparado según <i>Chem. Abstr.</i> 1950, 4474.
24		—	Preparado según <i>J. Hetero. Chem.</i> 1970, 7, 1019-1027
25		—	Preparado según <i>Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna</i> 1964 vol.22 páginas 33-37
26		—	Preparado según el modo operatorio descrito en la solicitud de patente WO92/05164.

Los números de los compuestos de los ejemplos llevan a los que se dan 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° 1) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

63
63

A 3,32 g (20 mmoles) de la amina de la preparación 17 de la tabla 2 en 45 mL de DMSO, se añadieron 3,21 g (28,6 mmoles) de t-BuOK en 15 minutos, luego se añadieron en 20 minutos 7,71 g (16,5 mmoles) de la urea de la preparación 1 de la tabla 1. Se añadió 1 g de t-BuOK después de 2 horas, luego se añadió 1 g de t-BuOK además
5 después de 2 horas. Después de 6 horas de reacción, el medio de reacción se diluyó con agua helada, luego se extrajo con AcOEt. 2 La fase orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con una solución saturada de NaCl, se secó, se concentró bajo presión reducida. El bruto se trituró en una mezcla Et₂O/heptano, el precipitado se filtró luego se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con CHCl₃/AcOEt 88/12 (v/v). Se
10 obtuvieron 5 g del producto esperado. MH⁺ = 539.

EJEMPLO 2: (Compuesto N° 2) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

El compuesto 2 se preparó de la misma manera que el compuesto 1, de partida
15 la amina de la preparación 18 de la tabla 2.

EJEMPLO 3: (Compuesto N° 3) N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,3-dihidro-2,2-dioxido-2,1-benzisotiazol-5-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

20 Una mezcla de 437 mg de la amina de la preparación 19 de la tabla 2 en forma de hidrocloreuro, y de 750 mg de la urea de la preparación 1 de la tabla 1, se calentaron en 15 mL de etanol durante 5 horas. El medio de reacción se evaporó hasta sequedad luego se retomó en 50 mL de CHCl₃ y 20 mL de una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se decantó, se lavó con agua luego con una solución saturada de NaCl. La
25 fase orgánica se secó y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash con un gradiente de 0 a 20% (v/v) de AcOEt en cloroformo. Se obtuvieron 275 mg de un sólido amarillo. MH⁺: 572.

EJEMPLO 4: (Compuesto N° 4) N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-metil-6-benzoxazolil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.
30

210 mg de la amina de la preparación 20 de la tabla 2 y 562 mg de la urea de la preparación 1 de la tabla 1, se calentaron durante 8 horas a 45°C en 20 mL de etanol que contenía 0,02 mL de HCl concentrado. Después de concentración bajo presión reducida,

64
64

el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 98/2 (v/v). Se aislaron 300 mg de producto en la forma de un sólido amarillo. MH^+ : 536.

EJEMPLO 5: (Compuesto N° 5) N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-
5 [(dietilamino)metil]-5-benzofuranil]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

El compuesto 5 se preparó de la misma manera que el compuesto 4, de partida la amina 21.4 de la preparación 21 de la tabla 2.

10 EJEMPLO 6: (Compuesto N° 6) [[5-[[6-(2,6-diclorofenil)-7-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]-2-benzoxazolil]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo.

El compuesto 6 se preparó de la misma manera que el compuesto 4, de partida la amina 22.4 de la preparación 22 de la tabla 2.

15 EJEMPLO 7: (Compuesto N° 7) N-[2-[[2-(aminometil)-5-benzoxazolil]amino]-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

Se trataron 190 mg del compuesto 6 durante 1 hora con 3 mL de TFA en 2 mL
20 de DCM. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se retomó en una mezcla DCM / agua luego el pH se llevó a 9 al añadir una solución de Na_2CO_3 al 15%. Después de decantación, la fase orgánica se lavó con agua, luego con una solución saturada de NaCl, se secó, y se concentró bajo presión reducida. El bruto se purificó
25 mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo de 0 a 10% (v/v) de metanol en DCM. Se aislaron 100 mg de sólido amarillo. MH^+ : 551.

EJEMPLO 8: (Compuesto N° 8) N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

El compuesto 8 se preparó de la misma manera que el compuesto 4, de partida
30 la amina 23.2 de la preparación 23 de la tabla 2.

EJEMPLO 9: (Compuesto N° 9) N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

El compuesto 9 se preparó de la misma manera que el compuesto 4, de partida la amina de la preparación 24 de la tabla 2.

5 EJEMPLO 10: (Compuesto N° 10) N-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

A una mezcla de 0,468 g del producto de la preparación 1 y 0,202 g de la amina (III) de la preparación 25 de la tabla 2, en 6 mL de DMSO, se añadieron 0,168 g de tBuOK en 25 mn luego además 0,168 g en 1 hora. Después de 2 horas de agitación el medio de reacción se extrajo con acetato de etilo que se lavó sucesivamente con agua y
10 una solución saturada de NaCl. Después de secado sobre Na₂SO₄ y evaporación del acetato de etilo, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con un gradiente de 0 a 8% (v/v) de acetato de etilo en diclorometano. Se obtuvo un polvo beige, m= 0,22 g. MH⁺=523.

15 EJEMPLO 11: (Compuesto N° 11) N-[2-(1,3-dihidro-2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

El compuesto 11 se preparó de la misma manera que el compuesto 4, de partida la amina de la preparación 26 de la tabla 2.

20

EJEMPLOS 12-21 (Compuestos N° 12-21)

Los compuestos 12-21 se prepararon de la misma manera que el compuesto 1, de partida la amina (III) de la preparación 17 de la tabla 2 y de una urea apropiada elegida entre los productos de fórmula (II) de las preparaciones de la tabla 1.

25

EJEMPLO 12: (Compuesto N° 12) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2-bromo-6-clorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

EJEMPLO 13: (Compuesto N° 13) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-etil-urea.
30

EJEMPLO 14: (Compuesto N° 14) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-dibromofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

66
66

EJEMPLO 15: (Compuesto N° 15) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-dibromofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-etil-urea.

EJEMPLO 16: (Compuesto N° 16) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-fenil-urea.

EJEMPLO 17: (Compuesto N° 17) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

EJEMPLO 18: (Compuesto N° 18) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

EJEMPLO 19: (Compuesto N° 19) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-dimetilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

EJEMPLO 20: (Compuesto N° 20) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

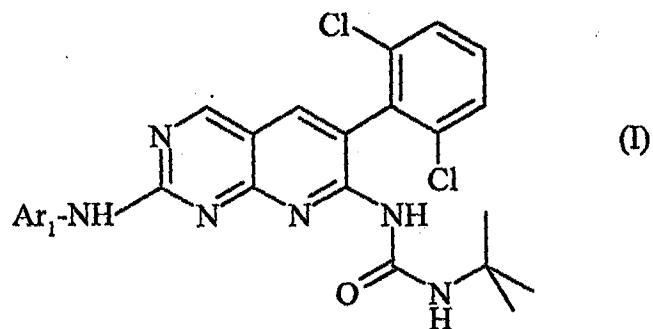
EJEMPLO 21: (Compuesto N° 21) N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1-metiletil)-urea.

20

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 (o BOC) representa el grupo *terc*-butoxicarbonilo.

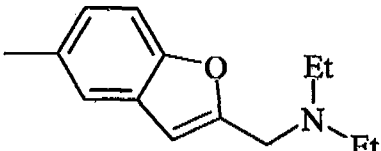
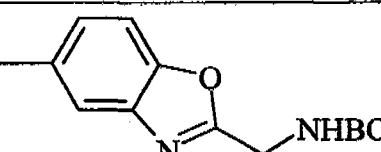
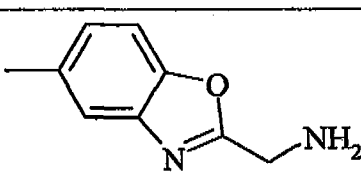
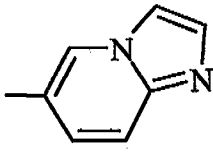
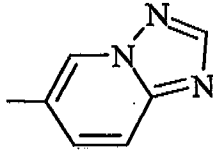
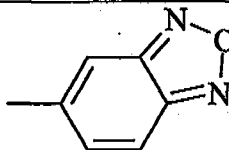
67

Tabla 3



Compuestos	Ar ₁	Caracterización RMN
1		1,50 ppm: s: 9H; 7,50 – 7,70 ppm : m: 3H; 7,95 ppm: dd: 2H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,35 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H; 9,35 ppm : s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H.
2		1,40 ppm: s: 9H; 7,45 – 7,80 ppm : m: 5H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,35 ppm: s: 1H; 8,80 ppm: d: 1H; 9,20 ppm: s: 1H; 9,55 ppm : s: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
3		1,45 ppm: s: 9H; 4,45 ppm: s: 2H; 6,75 ppm: d: 1H; 7,45 – 7,70 ppm : m: 3H; 7,80 ppm: de : 1H; 8,05 ppm: s: 1H; 8,15 ppm: se: 2H; 9,05 ppm: s: 1H; 10,10 ppm: s: 1H; 10,20 – 10,30 ppm : se: 1H; 10,60 ppm: s: 1H.
4		1,45 ppm: s: 9H; 2,60 ppm: s: 3H; 7,50 – 7,70 ppm : m: 5H; 8,10 ppm: s: 1H; 8,30 ppm: se: 1H; 8,90 ppm: se: 1H; 9,15 ppm: s: 1H; 10,45 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H.

68
68

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

69
69

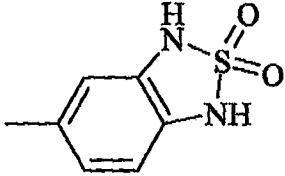
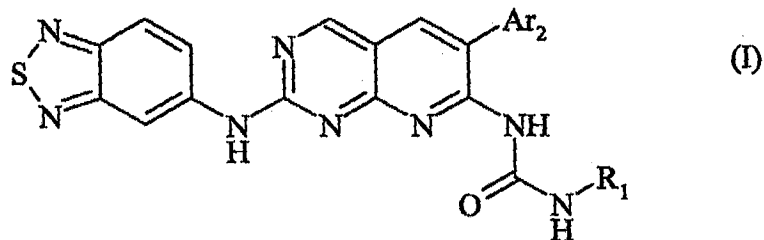
11		1,45 ppm: s: 9H; 6,65 ppm: d: 1H; 7,40 ppm: s: 1H; 7,45-7,70 ppm: m: 4H; 8,05 ppm: s: 2H 9,05 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 10,55 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: se: 2H.
----	---	--

Tabla 4



5

Compuesto	R1	Ar2	Caracterización RMN
12	terc- butilo	2-bromo-6- clorofenilo	1,50 ppm: s: 9H; 7,45 ppm: t: 1H; 7,65 ppm: d: 1H; 7,80 ppm: d: 1H; 8,00 ppm: dd: 2H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,25 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H; 9,30 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H; 10,85 ppm: s: 1H.
13	Etilo	2,6-Diclorofenilo	(DMSO + TFA deuterado) 1,15 ppm: t: 3H; 3,35 ppm: cd: 2H; 7,50-7,70 ppm: m: 3H; 8,00 ppm: dd: 2H; 8,45 ppm: s: 1H; 9,00 ppm: s: 1H; 9,30 ppm: s: 1H.
14	terc- butilo	2,6-Dibromofenilo	1,50 ppm: s: 9H; 7,35 ppm: t: 1H; 7,80 ppm: d: 2H; 8,00 ppm: dd: 2H;

			8,15 ppm: s: 2H; 9,15 ppm: s: 1H; 9,30 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H; 10,85 ppm: s: 1H.
15	Etilo	2,6-Dibromofenilo	1,30 ppm: t: 3H; 3,30 ppm: cd: 2H; 7,35 ppm: t: 1H; 7,80 ppm: d: 2H; 8,00 ppm: dd: 2H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,50 ppm: s: 1H; 9,15 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H; 10,20 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
16	fenilo	2,6-Diclorofenilo	7,15 ppm: t: 1H; 7,50-7,70 ppm: mt: 5H; 7,75-8,10 ppm: mt: 4H; 8,30 ppm: s: 1H; 9,25 ppm: s: 1H; 9,35 ppm: s: 1H; 9,50 ppm: s: 1H; 10,85 ppm: s: 1H; 13,30 ppm: s: 1H.
17	terc- butilo	3,5-dimetoxifenilo	1,50 ppm: s: 9H; 3,70 ppm: s: 6H; 6,65 ppm: s: 3H; 7,30 ppm: s: 1H; 8,00 ppm: dd: 2H; 8,20 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H; 9,30 ppm: s: 1H; 10,50 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
18	terc- butilo	fenilo	1,50 ppm: s: 9H; 7,25 ppm: s: 1H; 7,45-7,65 ppm: m: 5H; 8,00 ppm: dd: 2H; 8,20 ppm: s: 1H; 9,20 ppm: s: 1H; 9,35 ppm: s: 1H; 10,50 ppm: s: 1H; 10,75 ppm: s: 1H.
19	terc- butilo	2,6-Dimetilfenilo	1,45 ppm: s: 9H; 2,00 ppm: s: 6H; 6,55 ppm: s: 1H; 7,20-7,40: m: 3H; 7,95 ppm: dd: 2H; 8,10 ppm: s: 1H; 9,15 ppm: s: 1H; 9,30 ppm: s: 1H; 10,45 ppm: s: 1H; 10,65 ppm: s: 1H.
20	terc- butilo	2,6-difluorofenilo	1,45 ppm: s: 9H; 7,15-7,30: mt: 2H; 7,50-7,70 ppm: mt: 1H; 7,95 ppm: dd:

71

			2H; 8,25 ppm: s: 1H; 8,45 ppm: s: 1H; 9,15 ppm: s: 1H; 9,30 ppm: s: 1H; 10,50 ppm: s: 1H; 10,70 ppm: s: 1H.
21	Iso- propilo	2,6-Diclorofenilo	1,35 ppm: d: 6H; 3,80-4,00 ppm: mt: 1H; 7,40-7,55 ppm: mt: 1H; 7,60-7,65 ppm: mt: 2H; 7,95 ppm: dd: 2H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,60 ppm: s: 1H; 9,15 ppm: s: 1H; 9,25 ppm: s: 1H; 10,45 ppm: d: 1H; 10,75 ppm: s: 1H.

Los compuestos según la invención han sido el 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:

- de cáncer de mama: MDA-MB231 (colección de cultivo American Type, Rockville, Maryland, USA, ATCC-HTB26), MDA-A1 o MDA-ADR (dicha línea resistente a varios fármacos MDR, y descrita por E.Collomb et al., en Cytometry, 12(1):15-25, 1991), y MCF7 (ATCC-HTB22),
- de cáncer de próstata: DU145 (ATCC-HTB81) y PC3 (ATCC-CRL1435),
- de cáncer du 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, USA),
- 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, USA),
- 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 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Germany), K-562 (descrito por Lozzio et al., J Natl

Cancer Inst 50: 535 (1973), por Lozzio et al., Blood 45: 321 (1975), y entregada por DSMZ n° ACC 10), KG-1a (descrita por Koeffler et al., Blood 56: 265 (1980), y entregada por DSMZ n° ACC 421), y Kasumi-1 (descrita por Asou et al., Blood 77: 2031 (1991), y entregada por DSMZ n° ACC 220).

- 5 La proliferación y la viabilidad celular se determinaron en un ensayo que utilizaba 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 midió la capacidad mitocondrial de las células vivientes para transformar el
- 10 de fórmula (I) según la invención. Las concentraciones en compuesto según la invención, que conducen a 50 % de pérdida de proliferación y de viabilidad celular (CI₅₀) están comprendidas entre 1 nM y 10 µM, según la línea tumoral y el compuesto ensayado. Por ejemplo, el compuesto n°1 presenta una CI₅₀ de 40nM sobre la línea K-562, una CI₅₀ de 50 nM sobre la línea KG-1a y una CI₅₀ de 40 nM sobre la línea
- 15 Kasumi-1. Sobre la línea K-562, el compuesto n°5 presenta una CI₅₀ de 5 nM, el compuesto n°9 presenta una CI₅₀ de 19 nM, el compuesto n°13 presenta una CI₅₀ de 74 nM. Sobre la línea SF268, el compuesto n°7 presenta una CI₅₀ de 43 nM.

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

20 por lo tanto que los compuestos según la invención tienen una actividad anticancerígena y una actividad en el tratamiento de otras enfermedades proliferativas tales como la soriasis, reestenosis, arterioesclerosis, el SIDA por ejemplo, así como las enfermedades provocadas por la proliferación de células del músculo liso vascular y en la poliartritis reumatoide.

- 25 Así según otro de sus aspectos, la invención tiene por objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el

30 tratamiento o la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células y en particular de células tumorales. Un producto según la

73
23

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

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

5 primarios y metastásicos, de carcinomas y cánceres, en particular : cáncer de mama ; 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 ;

10 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

15 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

20 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 hodgquinianos, mielomas, hemopatías malignas diversas.

Según otro de estos aspectos, la presente invención se refiere a composiciones

25 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 farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica puede también contener además otro

30 principio anticancerígeno.

79
74

Dichos excipientes se eligen 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 profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las soluciones 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 2000 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 10000 mg por día, más particularmente de 1 a 3000 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 sean apropiadas dosis más altas o más bajas, y tales dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente se determina por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

- 5 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas antes, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

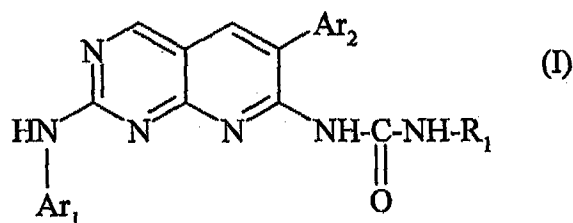
- Según la presente invención, el o los compuestos de fórmula (I) pueden
- 10 administrarse en asociación con uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos, en particular compuestos antitumorales tales como los agentes alquilantes tales como alquilsulfonatos (busulfán), dacarbazina, procarbazina, mostazas nitrogenadas (clormetina, melfalán, clorambucilo), ciclofosfamida, ifosfamida; nitrosoureas tales como carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina; alcaloïdes antineoplásicos tales como vincristina,
- 15 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,
- 20 gemcitabina, citarabina y citosina arabinósida; brequinar; inhibidores de topoisomerasas tales como camptotecina o etopósido; agonistas y antagonistas hormonales anticancerígenos que incluyen tamoxifeno; inhibidores de quinasa, imatinib; inhibidores de factores de crecimiento; antiinflamatorios tales como pentosano polisulfato, corticosteroides, prednisona, dexametasona; antitopoisomerasas tales como etopósido,
- 25 antraciclinas que incluyen doxorubicina, bleomicina, mitomicina y metramicina; complejos metálicos anticancerígenos, complejos de platino, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino; interferón alfa, trifeniltiofosforamida, altretamina; agentes antiangiogénicos; talidomida; adyuvantes de inmunoterapia; vacunas.

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

77

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



5

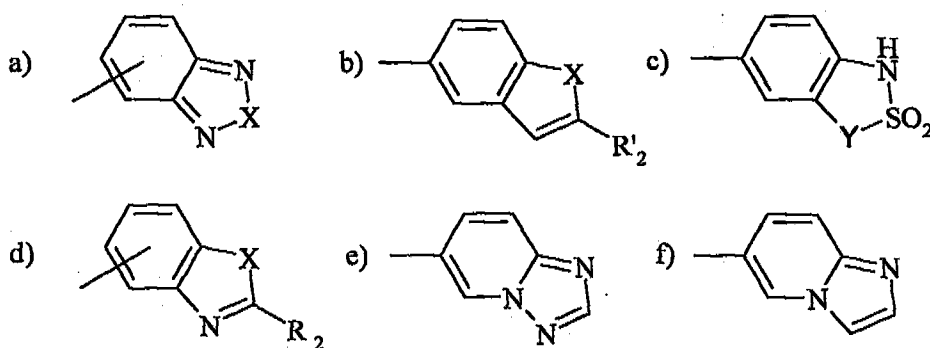
en la que:

- R₁ se elige entre un grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, CH₂COR₃, fenilo, o fenilo sustituido con hidroxilo y/o halógeno y/o alquilo C₁-C₆.

- R₃ representa un grupo hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄;

10

- Ar₁ representa un radical elegido entre:



en el que X representa O o S, Y representa CH₂ o NH, y R₂ se elige entre el grupo constituido por H, alquilo C₁-C₆ o (CH₂)_nNR₄R₅, y R'₂ es (CH₂)_nNR₄R₅.

15

- R₄ y R₅ representan cada uno independientemente el uno del otro un sustituyente elegido entre H, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, C(=NH)NH₂, SO₂-alquilo C₁-C₆, R₅ puede representar igualmente un grupo CO-alquilo C₁-C₄, CO-cicloalquilo C₃-C₇, CO-arilo, SO₂-arilo, *tert*-butoxicarbonilo o benziloxicarbonilo;

20

- o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

78
78

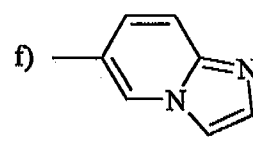
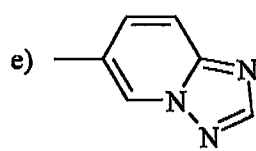
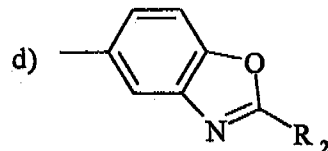
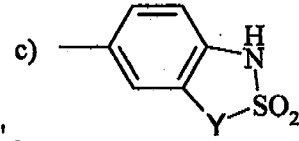
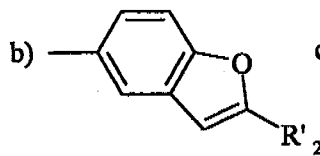
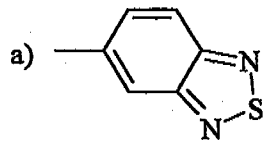
estando dicho radical no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo C₁-C₆, alquiloC₁-C₄-OH, COO-alquilo C₁-C₆;

- Ar₂ representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido de 1 a 5 veces por 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;

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

- Ar₁ representa un radical elegido entre:

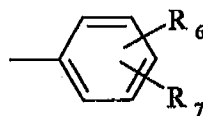


en el que R₂ es CH₃ o (CH₂)_nNR₄R₅, y R'₂ es CH₂NR₄R₅, en el que R₄ y R₅ se eligen independientemente entre H y alquilo C₁-C₆, Y representa CH₂ o NH.

3. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó

2, caracterizado porque:

- Ar₂ es:

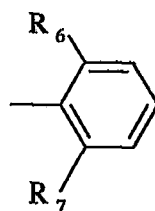


en el que cada R₆, R₇ se elige independientemente entre el grupo constituido por H, CH₃, OCH₃, F, Cl, Br.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 3, caracterizado porque:

- Ar₂ es:

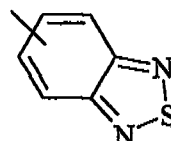
70



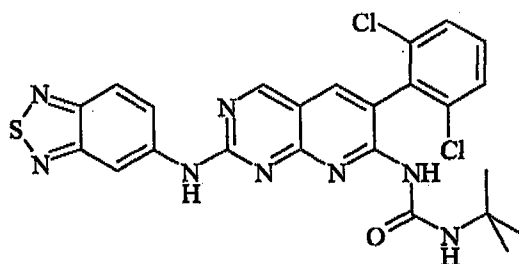
en el que cada R_6 , R_7 se elige independientemente entre el grupo constituido por H, CH_3 , OCH_3 , F, Cl, Br.

5 5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, caracterizado porque:

- Ar_1 es:



6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se trata de :



10

N-[2-(2,1,3-benzotriazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

15 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se trata de :

- N-[2-(2,1,3-benzotriazol-4-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.
- N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,3-dihidro-2,2-dioxido-2,1-benzisotiazol-5-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-metil-6-benzoxazolil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-[(dietilamino)metil]-5-benzofuranil]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;

20

80

- [[5-[[6-(2,6-diclorofenil)-7-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]-2-benzoxazolil]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo ;
- 5 - N-[2-[[2-(aminometil)-5-benzoxazolil]amino]-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- 10 - N-[2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- N-[2-(1,3-dihidro-2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2-bromo-6-clorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- 15 - N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-etil-urea ;
- N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-dibromofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- 20 - N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-dibromofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-etil-urea ;
- N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-fenil-urea ;
- N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- 25 - N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-dimetilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;
- 30 - N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea ;

81
81

- N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1-metiletil)-urea.

5 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza por que está en forma:

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

10 y por que está opcionalmente en forma de sal,
y porque está eventualmente hidratada o solvatada.

15 9. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque contiene además al menos otro principio activo anticancerígeno.

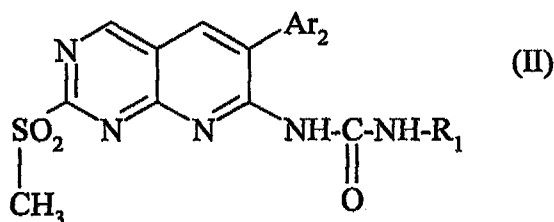
20 11. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

25 12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células.

13. Utilización según la reivindicación 12, para la prevención y el tratamiento de leucemias, de tumores sólidos primarios y metastásicos, carcinomas y cánceres.

30 14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se hace reaccionar sobre un compuesto de fórmula:

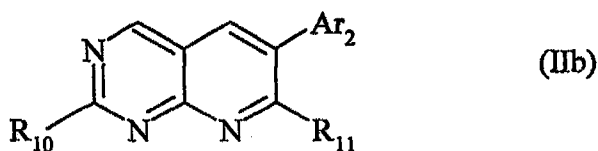
32
82



5 en la que R_1 y Ar_2 son tal como se han definido para (I), y 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 .

15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se hace reaccionar:

(i) un compuesto de fórmula :



10

en la que R_{10} es un grupo saliente tal que: (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 $NHC(O)-NH-R_1$; y

15 (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 .

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:

20

(i) por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o etanol, eventualmente en presencia de una traza de ácido tal como cloruro de hidrógeno ; o

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

25

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

84
84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/001518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/519 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/085436 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; HONOLD, KONRAD; SCHAEFER, WOLFGANG; SCHEIBLIC) 7 October 2004 (2004-10-07) claims 1-51	1-15
Y	WO 03/000011 A (ARIAD PHARMACEUTICALS, INC; METCALF, CHESTER, A., III; SHAKESPEARE, WI) 3 January 2003 (2003-01-03) cited in the application claims 1-62	1-15
Y	WO 01/70741 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; BOOTH, RICHARD, JOHN; DOBRUSIN, ELLEN, MYRA; T) 27 September 2001 (2001-09-27) claims 1-21	1-15
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 October 2006		Date of mailing of the international search report 30/10/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kyriakakou, Georgia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/001518

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/55147 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; BOOTH, RICHARD, JOHN; DOBRUSIN, ELLEN, MYRA; J) 2 August 2001 (2001-08-02) cited in the application claims 1-21	1-15
Y	EP 0 790 997 B (WARNER-LAMBERT COMPANY) 27 August 1997 (1997-08-27) cited in the application claims 1-54	1-15
Y	SCHROEDER M C ET AL: "SOLUBLE 2-SUBSTITUTED AMINOPYRIDO[2,3-D]PYRIMIDIN-7-YL UREAS. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AGAINST SELECTED TYROSINE KINASES AND EXPLORATION OF IN VITRO AND IN VIVO ANTICANCER ACTIVITY" 7 June 2001 (2001-06-07), JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, PAGE(S) 1915-1926 , XP001152609 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-15
Y	ANDREW M. THOMPSON 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 June 2005 (2005-06-17), pages 4628-4653-, XP002372558 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. the whole document	1-15

86
86

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/001518

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004085436	A	07-10-2004	CA 2515605 A1 CN 1768059 A JP 2006515018 T US 2005130984 A1	07-10-2004 03-05-2006 18-05-2006 16-06-2005
WO 03000011	A	03-01-2003	NONE	
WO 0170741	A	27-09-2001	AU 3302801 A BG 107161 A BR 0109056 A CA 2401368 A1 CN 1422268 A CZ 20022929 A3 EE 200200506 A EP 1268476 A1 HR 20020798 A2 HU 0300136 A2 JP 2003528101 T MA 26881 A1 MX PA02008535 A NO 20024235 A NZ 520962 A OA 12227 A PL 358271 A1 SK 12472002 A3 ZA 200207110 A	03-10-2001 30-06-2003 03-06-2003 27-09-2001 04-06-2003 12-02-2003 16-02-2004 02-01-2003 29-02-2004 28-05-2003 24-09-2003 20-12-2004 13-12-2002 05-11-2002 26-09-2003 18-03-2004 09-08-2004 01-04-2003 04-12-2003
WO 0155147	A	02-08-2001	AU 2542501 A BG 106850 A BR 0107751 A CA 2397961 A1 CN 1395578 A CZ 20022475 A3 EE 200200405 A EP 1254137 A1 HU 0204141 A2 JP 2003523357 T MA 26868 A1 MX PA02007221 A NO 20023527 A OA 12161 A PL 356802 A1 SK 10632002 A3 ZA 200205879 A	07-08-2001 28-02-2003 12-11-2002 02-08-2001 05-02-2003 12-03-2003 15-12-2003 06-11-2002 28-04-2003 05-08-2003 20-12-2004 29-11-2002 10-09-2002 08-05-2006 12-07-2004 03-06-2003 29-09-2003
EP 0790997	B	22-03-2000	AT 190978 T AU 711426 B2 AU 4107896 A BG 63162 B1 BG 101326 A CN 1169726 A CZ 9701390 A3 DE 69515898 D1 DE 69515898 T2 DK 790997 T3 EP 0790997 A2 ES 2146782 T3 FI 971953 A	15-04-2000 14-10-1999 06-06-1996 31-05-2001 30-04-1998 07-01-1998 18-02-1998 27-04-2000 17-08-2000 21-08-2000 27-08-1997 16-08-2000 12-05-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/001518

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0790997	B	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 9615128 A2	23-05-1996

n representa 1, 2 ó 3;

89
89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136826- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:58:43 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tip: 11 PATENTE/VI Evt: 579 FASENACIONALII
Act: 410 PRESELECCION Folio: 59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,471
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63768292	26/12/2007	33,356,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775-841-055-8

90

110
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Eduar Navarro
Firma Responsable

Fecha

27-12-07

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

91

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	7 136826
	Solicitud internacional	PCT/FR2006/001518
	Fecha inicio fase nacional	01/02/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1109

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 01 MAR 2008
adpall