

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 067**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006 E 08017944 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2020410**

54 Título: **Derivados de pirido[2,3-d]pirimidina, proceso para su preparación y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

**01.07.2005 FR 0507032**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.03.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris , FR**

72 Inventor/es:

**BOURRIE, BERNARD;  
CASELLAS, PIERRE;  
JEGHAM, SAMIR;  
MUNEAUX, CLAUDE y  
PERREAUT, PIERRE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 450 067 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

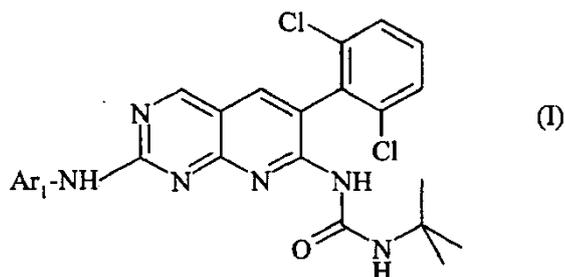
## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirido[2,3-d]pirimidina, proceso para su preparación y su uso terapéutico

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

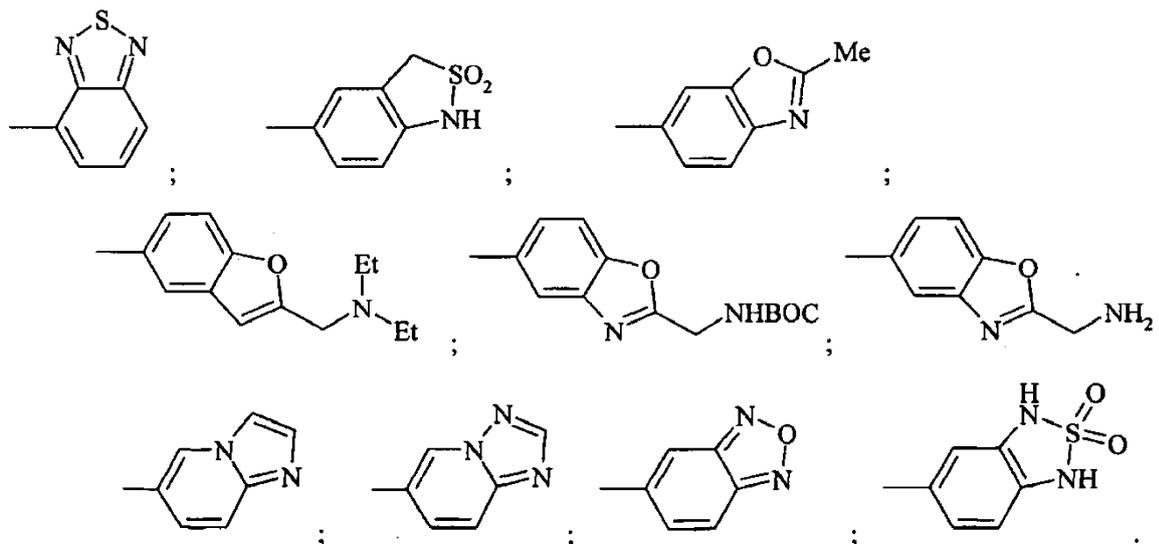
- 5 Se describen compuestos derivados de pirido[2,3-d]pirimidina en las solicitudes de patentes WO 01/55 147 y WO 03/000 011 y en las patentes EP-B-790 997 y EE.UU. 5 733 913. Estos compuestos son potencialmente útiles para tratar trastornos de la proliferación celular.

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



10

en la que Ar1 se elige entre:



- 15 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.

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

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

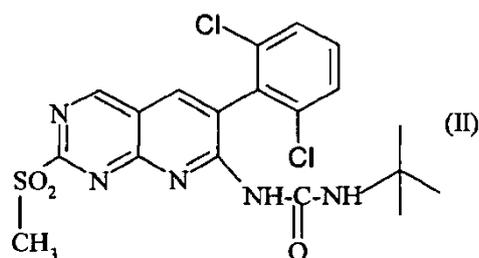
Las sales de adición a ácidos o bases se preparan ventajosamente con, respectivamente, ácidos o bases aceptables desde un punto de vista farmacéutico, aunque las sales de otros ácidos o bases útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de compuestos de fórmula (I) también forman parte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

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

En el marco de la presente invención, se entiende por:

- 5 • un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo;

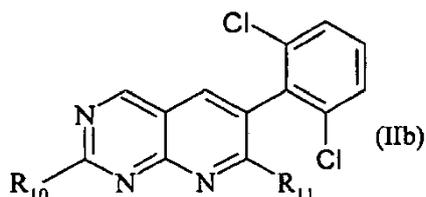
Los compuestos de fórmula (I) se preparan por reacción entre un compuesto de fórmula (II):



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

- 10 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:



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

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

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

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

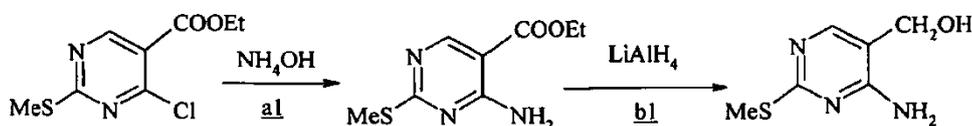
(ii) en sulfóxido de dimetilo en presencia de una base fuerte tal como tBuOK; a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

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

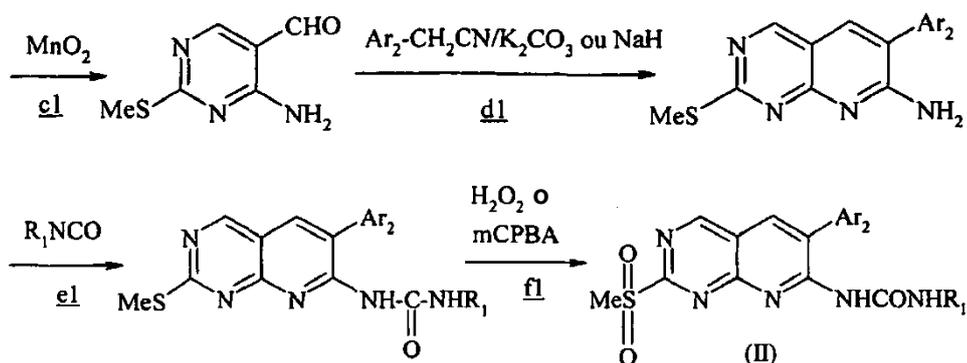
- 25 Llegado el caso, las funciones aminas presentes en el grupo Ar'1 del compuesto (III) se transforman en sal o se protegen previamente.

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

ESQUEMA 1



30



mCPBA: ácido meta-cloroperbenzoico.

Las aminas de fórmula (III) Ar'1NH<sub>2</sub> se conocen o se preparan mediante métodos conocidos a partir de derivados nitrados Ar'1NO<sub>2</sub> (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' representa Ar o un precursor de Ar.

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

Los compuestos según la invención se obtienen en forma racémica; se pueden preparar a continuación los isómeros ópticamente puros utilizando métodos de desdoblamiento conocidos por el experto en la técnica, tal como la cristalización por formación de sales con agentes quirales. 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 mediante la formación de diastereoisómeros, su separación, y la descomposición del diastereoisómero farmacológicamente útil en su producto activo enantioméricamente puro. También pueden utilizarse técnicas enzimáticas. Pueden utilizarse técnicas separativas conocidas adicionales. Éstas incluyen las publicadas en: Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley and Sons, Nueva York (1981). Los compuestos según la invención también pueden prepararse en forma enriquecida en un estereoisómero desde la preparación de intermedios de síntesis. Así, el desdoblamiento de los enantiómeros de aminas de fórmula (III) o de precursores nitrados (IV) puede realizarse mediante uno de los métodos citados anteriormente.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados intermedios y compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención.

En los ejemplos, se utilizan las abreviaturas siguientes:

Boc: ter-butoxicarbonilo

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

25 THF: tetrahidrofurano

TA: temperatura ambiente

TFA: ácido trifluoroacético

DCM: diclorometano

DMSO: sulfóxido de dimetilo

30 DMF: dimetilformamida

MeOH: metanol.

DCCI: dicitclohexilcarbodiimida

DIPEA: diisopropiletilamina

KHSO<sub>4</sub> / K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: disolución al 5 % de KHSO<sub>4</sub> / K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

35 Lo espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón se registran a 200 ó 250 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>, salvo indicación de lo contrario. La señal de DMSO-d<sub>6</sub> 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 extendido, dd: doblete de doblete, qd: cuadruplete, qt: quintuplete.

## ES 2 450 067 T3

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.

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 HP 1100 equipado con un detector de red de diodos Agilent y de un espectrómetro de masas cuadrupolar MSD Quad.

5

Las condiciones analíticas son las siguientes:

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

Eluyente A: H<sub>2</sub>O + TFA 0,005 % a pH 3,15

10 Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN + TFA 0,005 %

Gradiente:

Tiempo (min)	% de B
0	0
10	90
15	90
16	0
20	0

Temperatura de la columna: 30 °C

Caudal: 0,4 ml/min.

15 Detección:

$\lambda = 210 \text{ nm}$

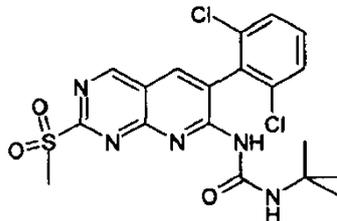
tr: tiempo de retención

v: volumen.

Preparación de un compuesto de fórmula (II).

20 Preparación 1

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



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

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

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

5 A 39,68 g del éster obtenido en la etapa anterior disuelto en 1 litro de THF se añaden en 45 minutos 210 mL de una disolución 1M en LiAlH<sub>4</sub> en THF, manteniendo la temperatura inferior a 30°C. Se agita 1 hora, se baja la temperatura a 5°C y se añaden sucesivamente gota a gota 9 mL de agua, 6,5 mL de sosa 5N y 32 mL de agua. Después de 10 minutos de agitación, el sólido se filtra y se lava con THF. El filtrado se concentra en vacío hasta sequedad, se redisuelve el resto en 600 mL de tolueno a ebullición, se filtra rápidamente en caliente para eliminar un poco de material insoluble y el filtrado se deja enfriar una noche. Los cristales blancos obtenidos se filtran, se lavan con un poco de tolueno y de éter y se secan, F = 124-127°C, m = 23,9 g.

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

10 A una suspensión de 23,8 g del alcohol obtenido en la etapa anterior en 1.600 mL de cloroformo, se añaden en 2 minutos 79,5 g de MnO<sub>2</sub> activo y se agita 1 noche a temperatura ambiente; el sólido se filtró, se lavó con 3x75 mL CHCl<sub>3</sub> y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad; el residuo sólido blanco se recoge en éter, se filtra y se seca, F = 184-186°C, m = 21,05 g.

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

15 A 21 g del aldehído obtenido en la etapa anterior, disuelto en 240 mL de DMF y enfriado a 5°C se añaden en 5 minutos 5,47 g de NaH 60% y en 20 minutos, en pequeñas fracciones, 29,05 g de 2,6-diclorofenilacetoniitrilo. La agitación se continúa 30 minutos a 5°C y una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfría a 5°C y se añaden 65 mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y 500 mL de una mezcla agua/hielo; se forma un precipitado rojo que se filtra, se lava 2 veces con agua, se filtra con succión al máximo, se lava con éter, con 100 mL de cloroformo y con éter de nuevo; después de secar se obtiene un sólido beige, F = 250-253°C, m = 29,92 g.

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

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

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

## 30 1.6 N-(t-Butil)-N'-[6-(2,6-diclorofenil)-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]urea.

35 A 21,95 g de urea obtenida anteriormente en disolución en 300 mL de cloroformo, se añadieron en 25 minutos, y manteniendo la temperatura inferior a 25°C, 27 g de ácido metacloroperbenzoico (77%). Se forma un precipitado. Después de 2 horas el medio de reacción se diluyó con 1 litro de diclorometano y se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, luego 14 g de Ca(OH)<sub>2</sub>. Después de 30 minutos de agitación el sólido se filtró, se lavó con diclorometano luego el filtrado se concentró hasta sequedad. el resto se tritura 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.

RMN: 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.

Preparación de los compuestos de fórmula (III):

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

Preparación 18

Producto comercial.

Preparación 19

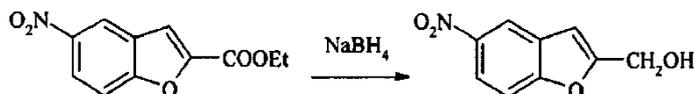
Preparado según J. Hetero. Chem. 1986, 23, 1645-1649 y aislado en forma de hidrocloreuro.

45 Preparación 20

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

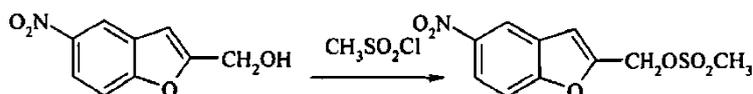
## Preparación 21

## 21.1



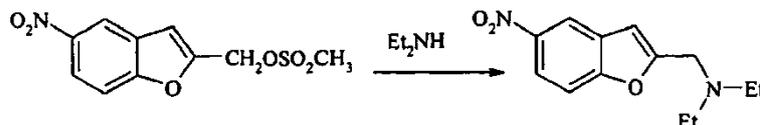
5 A 1,12 g de 5-nitro-benzo[b]furan-2-carboxilato de etilo en 50 mL de THF, se añadieron 2,27 g de  $\text{NaBH}_4$  en pequeñas porciones durante 8 horas, luego se agitó durante 40 horas. Se añadieron 5 mL de metanol luego 5 mL de agua. El medio de reacción se extrajo con  $\text{AcOEt}$ , la fase orgánica se lavó con agua, con una disolución de  $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$  5%, con agua, luego con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ . Después de secado y concentración bajo presión reducida, se recogieron 0,74 g del producto esperado en forma sólida.

## 21.2



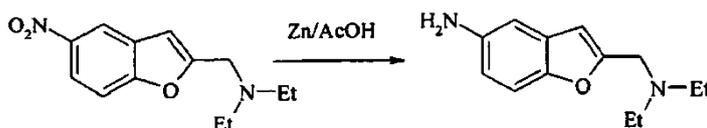
10 730 mg del producto obtenido en la etapa 21.1 se disolvieron en 9 mL de DCM y se mantuvieron a  $5^\circ\text{C}$ . Se añadió 1 mL de trietilamina a  $5^\circ\text{C}$ , luego en 15 minutos, se añadieron 536 mg de cloruro de metanosulfonilo. La temperatura se mantuvo a  $5^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, luego el medio de reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente durante 55 minutos. El medio de reacción se diluye a continuación con DCM y agua. La fase orgánica se decantó, se lavó con agua, con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , 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  $\text{CH}_2\text{OH}$  en posición 2 del benzo[b]furano con un  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

## 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  $\text{AcOEt}$ , la fase orgánica se lavó con agua, con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó, luego los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. Se obtienen 0,93 g de aceite.

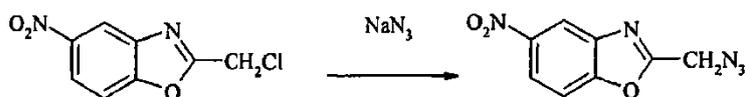
## 21.4



25 A 1,16 g de producto obtenido en la etapa 21.3 en 40 mL de THF, se añadieron 4,48 g de  $\text{Zn}$  en polvo, luego, a  $5^\circ\text{C}$ , 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  $\text{AcOEt}$  y agua, luego se llevaron a  $\text{pH} = 9$  con  $\text{NaOH}$  10N. Después de decantación, la fase orgánica se aisló y se lavó con una disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 15%, con agua, con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó y se evaporó. Se obtuvieron 900 g de aceite.

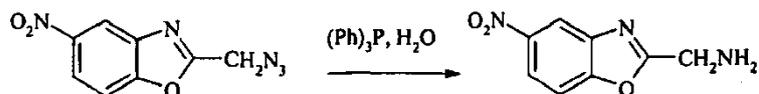
## Preparación 22

## 22.1



35 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  $\text{AcOEt}$  y se lavó dos veces con agua helada, luego con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida. Se recogió 1,42 g de aceite negro.

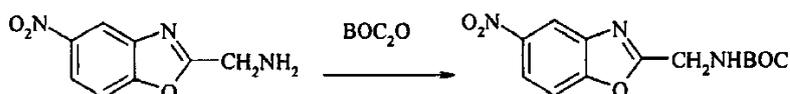
22.2



5 A 1,40 g del producto obtenido en la etapa 22.1 en 30 mL de AcOEt, se añadieron 2,84 g de trifetilfosfina 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 disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se retomó en Et<sub>2</sub>O 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 disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 468 mg del producto esperado en forma de aceite.

10

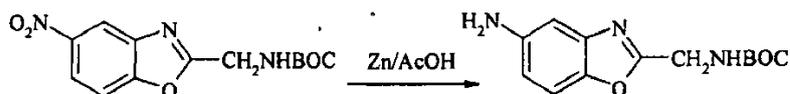
22,3



15 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 BOC<sub>2</sub>O. Después de 5H, el medio de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> luego se lavó con, sucesivamente, una disolución al 5% de KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, agua, una disolución saturado de NaCl. El bruto se secó y se evaporó bajo presión reducida para la obtención de 388 mg del producto esperado.

15

22.4



20 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.

25

Preparación 24

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

Preparación 25

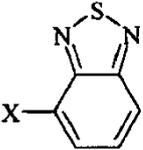
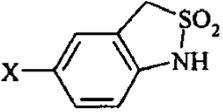
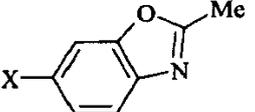
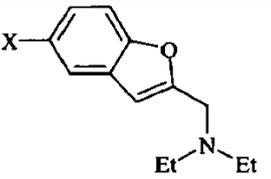
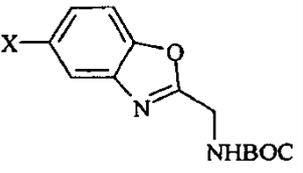
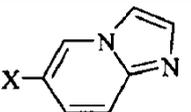
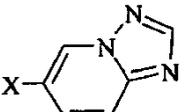
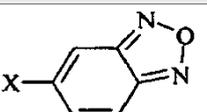
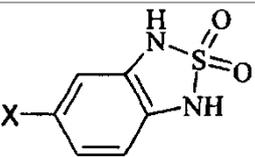
Preparado según Boll. Sci. Fac. Chim. Ind Bologna 1964 vol. 22 páginas 33-37

30 Preparación 26

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:

TABLA 2

Preparaciones de los compuestos de fórmula (III).			
Prep.	Ar1	X = NO <sub>2</sub> (IV), HCl RMN	X = NH <sub>2</sub> (III) RMN
18		-	Producto comercial.
19		-	Preparado según J. Hetero. Chem. 1986, 23, 1645-1649 y aislado en forma de hidrocloreuro.
20		-	Preparado según J. Chem. Soc. 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 Preparado según J. Hetero. Chem. 1973, 10, 755.	23.2 Preparado según Chem.Abstr. 1950, 4474.
24		-	Preparado según J. Hetero. Chem. 1970, 7, 1019-1027
25		-	Preparado según Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna 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 se refieren a los proporcionados en la Tabla 3 siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. Cuando contienen un carbono asimétrico, estos compuestos se obtienen en forma racémica.

EJEMPLO 1: (Compuesto N° 2) N-[2-(2,1,3-benzotiazol-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 la amina de la preparación 18 de la tabla 2.

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

10 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 CHCl<sub>3</sub> y 20 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se decantó, se lavó con agua luego con una disolución saturada de NaCl. La 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<sup>+</sup>: 572.

EJEMPLO 3: (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.

15 210 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, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 98/2 (v/v). Se aislaron 300 mg de producto en la forma de un sólido amarillo. MH<sup>+</sup>: 536.

20 EJEMPLO 4: (Compuesto N° 5) N-[6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-[(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.

EJEMPLO 5: (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.

25 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.

EJEMPLO 6: (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.

30 Se trataron 190 mg del compuesto 6 durante 1 hora con 3 mL de TFA en 2 mL 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 disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 15%. Después de decantación, la fase orgánica se lavó con agua, luego con una disolución saturada de NaCl, se secó, y se concentró bajo presión reducida. El bruto se purificó 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<sup>+</sup>: 551.

35 EJEMPLO 7: (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 la amina 23.2 de la preparación 23 de la tabla 2.

EJEMPLO 8: (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.

40 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.

EJEMPLO 9: (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.

45 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 min 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 una disolución saturada de NaCl. Después de secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sup>+</sup>=523.

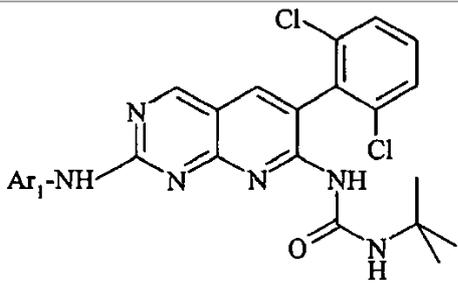
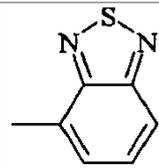
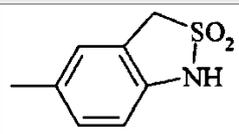
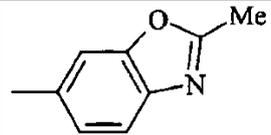
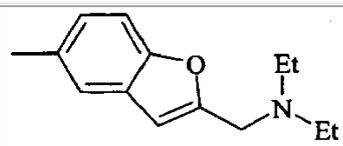
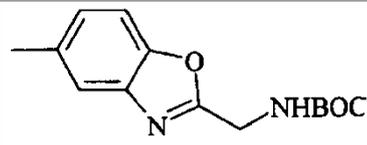
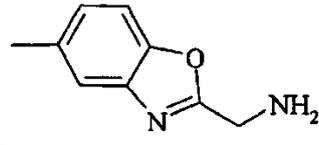
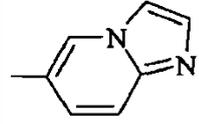
50

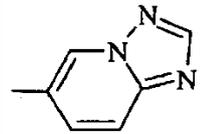
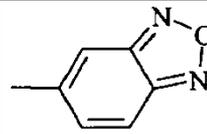
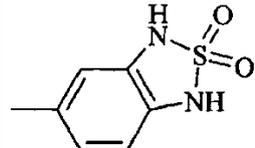
EJEMPLO 10: (Compuesto N° 11) N-[2-(1,3-dihidro-2,2-dioxido-2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

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.

- 5 La tabla 3 ilustra 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.

TABLA 3

Los compuestos	Ar1	Caracterización RMN
		(l)
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; 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.

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

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

- de cáncer de mama: MDA-MB231 (American Type culture collection, Rockville, Maryland, EE.UU., ATCC-HTB26), MDA-A1 o MDA-ADR (denominada línea MDR resistente a varios fármacos y descrita por E. Collomb et al., en *Cytometry*, 12(1):15-25, 1.991) y MCF7 (ATCC-HTB22),
- de cáncer de próstata: DU145 (ATCC-HTB81) y PC3 (ATCC-CRL1435),
- 10 • de cáncer de colon: HCT116 (ATCC-CCL247) y HCT15 (ATCC-CCL225),
- de cáncer de pulmón: H460 (descrita por Carmichael en *Cancer Research* 47 (4):936-942, 1987 y entregada por el National Cancer Institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, EEUU),
- 15 • de glioblastoma: SF268 (descrita por Westphal en *Biochemical & Biophysical Research Communications* 132 (1): 284-289, 1.985 y entregada por el National Cancer institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, EE.UU.),
- de leucemia: CMLT1 (descrita por Kuriyama et al. en *Blood*, 74: 1.989, 1.381-1.387, por Soda et al. en *British Journal of Haematology*, 59: 1.985, 671-679 y por Drexler, en *Leukemia Research*, 18: 1994, 919-927 y entregada por la empresa DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Alemania), 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).
- 20

25 La proliferación y la viabilidad celular se determinaron en un ensayo utilizando 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) según Fujishita T. et al., *Oncology*, 2003, 64 (4), 399-406. En este ensayo, se mide la capacidad mitocondrial de las células vivas para transformar el MTS en un compuesto coloreado después de 72 horas de incubación de un compuesto de fórmula (I) según la invención. Las concentraciones del compuesto según la invención, que conducen al 50 % de pérdida de proliferación y de viabilidad celular (CI50) están comprendidas entre 1 nM y 10 µM, según la línea tumoral y el compuesto ensayado. Sobre la

30 línea K-562, el compuesto n°5 presenta una CI50 de 5 nM, el compuesto n°9 presenta una CI50 de 19 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 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

35 psoriasis, restenosis, arterioesclerosis, el SIDA por ejemplo, así como de las enfermedades provocadas por la proliferación de células del músculo liso vascular y de la poliartritis reumatoide.

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

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento o la prevención de las enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de las células y en particular de las células tumorales. Un producto según la invención podrá utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer.

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

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica  
25 puede también contener además otro principio anticancerígeno.

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  
30 (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración  
35 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

40 Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden utilizarse en dosis diarias de 0,002 a 2.000 mg por kilogramo de peso corporal del mamífero que se va a tratar, preferentemente en 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.

45 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

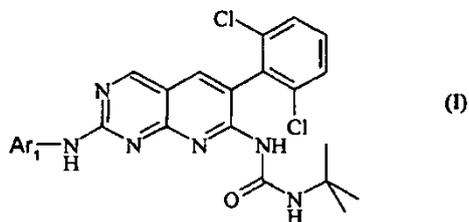
La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos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

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

25 Es posible igualmente asociar a los compuestos de la presente invención un tratamiento con radiaciones. Estos tratamientos se pueden administrar de manera simultánea, separada o secuencial. El médico adaptará el tratamiento en función de la enfermedad a tratar.

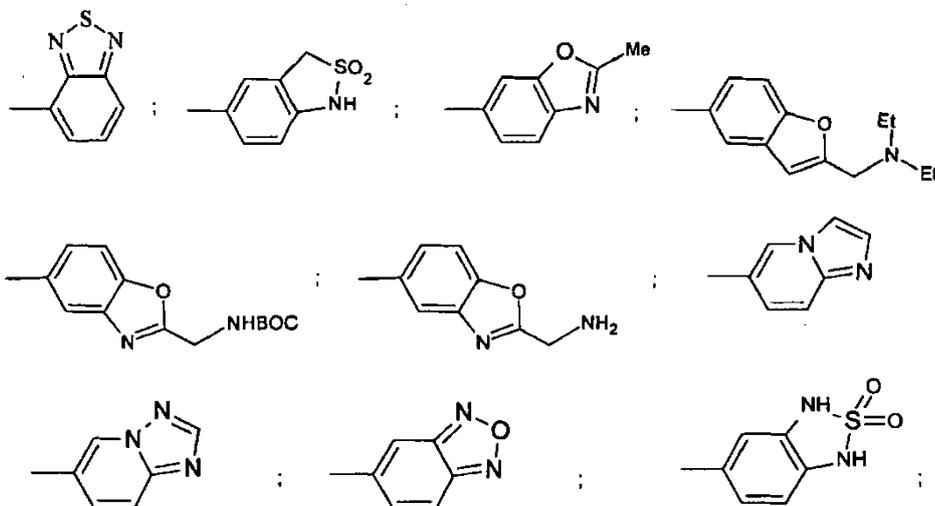
REIVINDICACIONES

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



caracterizado por que Ar1 se elige entre:

5



2. Compuesto según la reivindicación 1 caracterizado por que está en forma:

no quiral, o

10 racémica, o

enriquecida en un estereoisómero, o

enriquecida en un enantiómero;

y por que está opcionalmente en forma de sal,

y porque está eventualmente hidratada o solvatada.

15 3. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

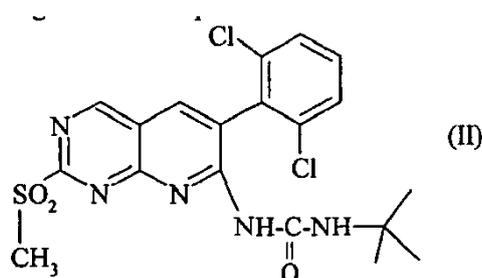
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque contiene además al menos otro principio activo anticancerígeno.

20 5. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

6. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de las células.

25 7. Utilización según la reivindicación 6, para la prevención y el tratamiento de leucemias, de tumores sólidos primarios y metastásicos, carcinomas y cánceres.

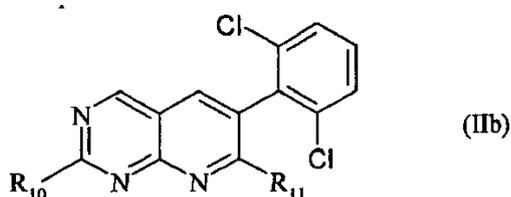
8. Procedimiento de preparación de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que se hace reaccionar sobre un compuesto de fórmula:



, una amina de fórmula  $Ar'1NH_2$  (III) en la que  $Ar'1$  representa  $Ar_1$ , tal como se define en la reivindicación 1 ó 2 o un precursor de  $Ar_1$ ; llegado el caso se transforma el grupo  $Ar'1$  del compuesto así obtenido en un grupo  $Ar_1$ .

5 9. Procedimiento de preparación de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que se hace reaccionar:

(i) un compuesto de fórmula:



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

10 (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 la que:

(a) cuando  $R_{10}$  es halógeno o alquil-S(O) $m$ - con  $m = 2$ , la reacción se efectúa en un disolvente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente;

15 (b) cuando  $R_{10}$  es alquil-S(O) $m$ - con  $m = 0 \text{ ó } 1$ , la reacción se efectúa con  $Ar'1NH_2$  (III) en el estado fundido:

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

10. Procedimiento según la reivindicación 9 en el que el disolvente es polar.

11. Procedimiento según la reivindicación 10 en el que el disolvente es

20 (i) tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo o etanol, utilizado opcionalmente en presencia de una traza de ácido tal como ácido clorhídrico; o

(ii) sulfóxido de dimetilo utilizado en presencia de una base fuerte tal como  $tBuOK$ ;