



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 381**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02713320 .6**

96 Fecha de presentación : **28.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1490360**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

54 Título: **Derivados de la tiazolidinadiona y composición farmacéutica que los contiene.**

30 Prioridad: **22.03.2002 KR 10-2002-0015755**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.06.2011

73 Titular/es:
CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL Corp.
368 3-ga Chungjung-ro
Seodaemun-gu, Seoul 120-756, KR

72 Inventor/es: **Hong, Chungil;**
Ahn, Soon-Kil;
Kim, Bok-Young;
Ahn, Joong-Bok;
Lee, Do-Young;
Lee, Hong-Woo y
Shin, Jae-Soo

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 360 381 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).

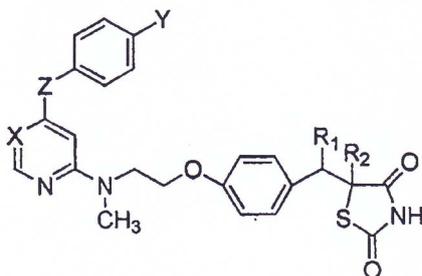
DESCRIPCIÓN

Derivados de la tiazolidinadiona y composición farmacéutica que los contiene

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de la tiazolidinadiona, representado por la fórmula (1) de más adelante, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado en la fórmula (1) de más adelante.

Fórmula (1)



15 en donde:

X representa un átomo de carbono o de nitrógeno; Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un halógeno, o un grupo arilo; Z representa un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre; y R₁ y R₂ cada uno, representa un átomo de hidrógeno, ó R₁ y R₂ juntos forman un enlace.

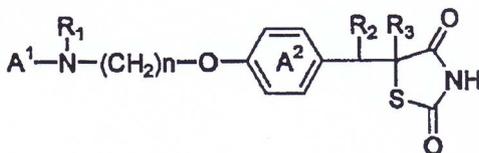
Antecedentes

Los compuestos basados en la tiazolidinadiona son agentes terapéuticos orales para la diabetes, para el tratamiento de la resistencia a la insulina, empleando un nuevo mecanismo diferente del de los agentes terapéuticos de la diabetes convencionales. Dichos compuestos rebajan el nivel de azúcar en sangre mediante el aumento de los efectos fisiológicos de la insulina sobre células diana (del músculo, adipocitos, hígado, etc.). En la presente invención, los compuestos basados en la tiazolidinadiona han sido puestos de relieve como nuevos agentes terapéuticos de la diabetes. Además, se ha informado en varios documentos que como la insulina, los ácidos grasos libres y los triglicéridos, etc. se acumulan a altos niveles en el cuerpo, los compuestos a base de tiazolidinadiona suprimen fuertemente además la síntesis (Miuoru Oguchi, et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 3052-3066; B.B. Lohray, et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 2569-2581; Braj. B. Lohray, V. Bhushan, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7(7), 785-788; .Kelving. Liu, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett, 2001, 11, 2385-2388; .T.M. Willson et al., J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Jeffery, E. Cobb, et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 665-668; J. Med. Chem., 1998, 41, 5055-5069; John L. Collins, et al., J. Med. Chem., 1998, 41, 5037-5054; Hisashi Shinkai et al., J. Med. Chem., 1998, 41, 1927-1933).

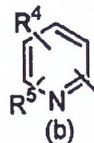
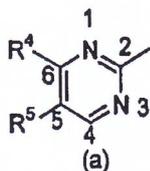
La rosiglitazona puede adquirirse comercialmente. Es el compuesto basado en la tiazolidinadiona más potente descubierto hasta ahora. Ha sido descrito en la publicación sin cerrar de la Patente Europea nº 0.842. 925 y en una revista (J. Med. Chem., 1994, 37, 3977-3985), las cuales se incorporan como referencia a la presente.

La rosiglitazona, con una estructura similar a la de la presente invención, se representa en la fórmula (2) como sigue a continuación.

45 Fórmula (2)



en donde, A¹ es la fórmula (a) ó (b) siguientes:



5 en donde R⁴ y R⁵ representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo arilo sustituido o sin substituir, o cuando R⁴ y R⁵ están cada uno unidos a carbonos adyacentes, R⁴ y R⁵ juntamente con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo de benceno, en el cual cada átomo de carbono representado por R⁴ y R⁵ juntamente pueden estar sustituidos o sin substituir.

10 La rosiglitazona tiene un efecto moderado de disminución del azúcar en sangre, pero tiene una pequeña actividad frente a la hiperlipidemia, la cual es común en pacientes con diabetes. Además, debido a que su vida media es corta en términos farmacodinámicos, puede ser inconvenientemente administrada dos veces al día. En raros casos, se ha informado clínicamente que la toxicidad para el hígado implicada en el uso de los fármacos de rosiglitazona sea causa de muerte. Por lo tanto, existe la desventaja de que los pacientes con diabetes deben tener su función
15 hepática comprobada periódicamente.

Descripción de la invención

20 Por lo tanto, la presente invención ha sido hecha en vista de los problemas anteriores, y es un objeto de la presente invención el proporcionar un nuevo compuesto basado en la tiazolidinadiona, que tenga actividades como por ejemplo una potente acción de disminución del azúcar en sangre y de una potente acción de disminución de lípidos en sangre, en comparación con la rosiglitazona y una composición farmacéutica que contiene el compuesto basado en la tiazolidinadiona.

25 Otro objeto de la presente invención es el de proporcionar un nuevo compuesto basado en la tiazolidinadiona, en la cual su vida media está notablemente prolongada, y una composición farmacéutica que contiene el compuesto basado en la tiazolidinadiona.

30 Todavía, otro objeto de la presente invención es el de proporcionar un nuevo compuesto basado en la tiazolidinadiona, que no presente toxicidad hepática, un efecto secundario que presentan habitualmente este tipo de compuestos fármaco, y una composición farmacéutica que contiene el compuesto basado en la tiazolidinadiona.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

35 Para superar las desventajas de la rosiglitazona descritas más arriba, los inventores han investigado documentos referentes a los compuestos basados en la tiazolidinadiona durante varios años. Al mismo tiempo, han estudiado la relación del fármaco basado en la tiazolidinadiona y su receptor empleando un diseño molecular auxiliado por computador.

40 De acuerdo con la estructura cristalina a los rayos X de un PPAR_γ (receptor activado con el proliferador peroxisoma), una molécula que influye sobre la resistencia a la insulina, se ha descubierto que parte de la cola lipofílica del mismo está formada por residuos hidrofóbicos como por ejemplo la isoleucina, la valina, la leucina, etc.. Por otra parte, el tamaño del sitio activo de la misma es muy grande, y la longitud y el volumen del sitio son suficientes para que aproximadamente dos anillos aromáticos hexagonales se introduzcan en el sitio. En base a estos hechos, los
45 inventores se esforzaron, todos ellos, para desarrollar nuevos fármacos con excelentes grupos funcionales unidos fuertemente con el PPAR_γ, una molécula que influye sobre la resistencia a la insulina. Como resultado, indujeron una estructura de arilo sustituido o sin substituir, es decir una piridina o una pirimidina substituida o sin substituir, en la cual un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre se ha incorporado en la posición *para* del primer nitrógeno de la piridina o de la pirimidina, es decir en la posición 4. Al preparar un compuesto basado en la
50 tiazolidinadiona conteniendo la estructura arilo en el laboratorio y a continuación ensayando su toxicidad farmacológica, los presentes inventores han descubierto que se trata de un nuevo y excelente derivado de la tiazolidinadiona para el tratamiento de la diabetes.

55 Con respecto a la estructura de la rosiglitazona de fórmula (2) de más arriba, comparada con la presente invención de la fórmula (1), A' en la fórmula (2) es pirimidina o piridina la cual corresponde a la pirimidina (X=N) ó a la piridina (X=C) de la fórmula (1). Como para la pirimidina una amina está unida en la posición del carbono 2 en la rosiglitazona, mientras que una amina está unida en la posición del carbono 6 en la presente invención. Por otra parte, la presente invención tiene un grupo arilo (fenilo) sustituido o sin substituir, en el cual puede existir un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre en la posición del carbono 4 de la pirimidina o de la

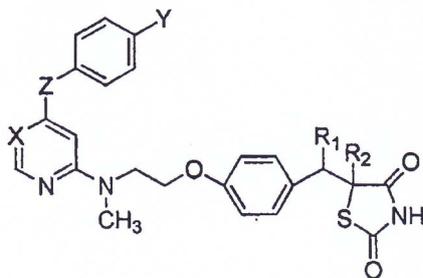
piridina. Específicamente, el sustituyente está incorporado en la posición *para* de la pirimidina o de la piridina, la cual es la posición más estable en términos de estructura química, mediante la cual se obtiene una estructura molecular estable. Adicionalmente a lo de más arriba, de acuerdo con el diseño molecular auxiliado por computador (SAR), el sitio activo de la PPAR γ el cual es una molécula que influye la resistencia a la insulina, es adecuada tridimensionalmente para la aceptación de la estructura del compuesto de la presente invención, mediante lo cual se obtiene un alto efecto farmacéutico del compuesto de la presente invención. De acuerdo con ello, la presente invención tiene una estructura tridimensional que se distingue de una rosiglitazona convencional.

La presente invención presenta una potente actividad de disminución del azúcar en sangre, y una potente actividad de disminución de los lípidos en sangre, por lo cual puede ser empleada en el tratamiento o prevención de la hiperglicemia. En particular, se ha descubierto que la presente invención es útil para el tratamiento del tipo II de la diabetes.

Por otra parte se ha descubierto que la presente invención puede emplearse en el tratamiento y/o prevención de otras enfermedades como por ejemplo la hiperlipidemia, la hipertensión, la enfermedad cardiovascular, y la bulimia.

En consecuencia, la presente invención proporciona un derivado de la tiazolidinadiona, representada en la fórmula (1), de más abajo, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Fórmula (1)



en donde:

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un halógeno, o un grupo arilo; Z representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre; y R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno, ó R₁ y R₂ juntos, formar un enlace.

Cuando X es un átomo de carbono, Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un halógeno, o un grupo arilo. De preferencia, el grupo alquilo es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo, siendo el etilo y el isopropilo los más preferidos.

El grupo alcoxilo es de preferencia un grupo alcoxilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, como por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, o isopropoxilo, siendo el metoxilo el más preferido.

El halógeno es el flúor, cloro, bromo o yodo, siendo el cloro o el flúor los más preferidos.

El grupo arilo es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, siendo el grupo fenilo el más preferido.

Cuando X es un átomo de nitrógeno, Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un halógeno, o un grupo arilo. De preferencia el grupo alquilo es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo, siendo el etilo y el isopropilo los más preferidos.

El grupo alcoxilo es de preferencia un grupo alcoxilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo, propoxilo o isopropoxilo, siendo el metoxilo el más preferido.

El halógeno es el flúor, el cloro, el bromo o el yodo, siendo el cloro y el flúor los más preferidos.

El grupo arilo es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, siendo el grupo fenilo el más preferido.

Algunos de los compuestos representados por la fórmula (1) pueden estar presentes en forma de isómeros

tautoméricos, los cuales están todos abarcados por la presente invención. Algunos de los compuestos de la presente invención poseen por lo tanto uno o más centros quirales. Los compuestos pueden por lo tanto formar estereoisómeros. La presente invención incluye el empleo tanto de los isómeros individuales aislados como de las mezclas de isómeros. Las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos están también todos ellos abarcados por la presente invención.

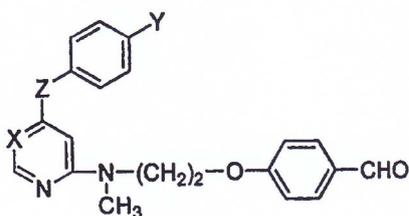
Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen por ejemplo, las sales con un metal como por ejemplo el aluminio, metales alcalinos como por ejemplo el litio, el sodio y el potasio y los metales alcalinotérreos como por ejemplo el calcio y/o el magnesio y las sales de amonio o las sales de amonio substituidas. Las sales de amonio substituidas incluyen, por ejemplo, las sales con una alquilamina inferior, por ejemplo, la trietilamina, la hidroxialquilamina como por ejemplo la 2-hidroxiethylamina, la bis-(2-hidroxiethyl)amina ó la tri-(2-hidroxiethyl)amina, una cicloalquilamina como por ejemplo la biciclohexilamina, o sales con procaína, dibencilpiperazina, N-bencil- β -pentilamina, deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, o bases piridínicas como por ejemplo la piridina, la colidina, o la quinolina.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, las sales derivadas de ácidos inorgánicos (hidrocloruro, sulfato, fosfato, hidrobromuro), así como también las sales derivadas de ácidos orgánicos (malato, succinato, fumarato, maleato, tartrato, y sulfonato (metansulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, etc.)).

El compuesto de la presente invención puede existir en forma de un hidrato.

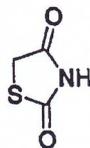
De acuerdo con otra versión, la presente invención proporciona un método para la fabricación del compuesto representado por la fórmula (1), el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4),

Fórmula (3)



en donde, X, Y, y Z son como se ha definido en la fórmula (1),

Fórmula (4)



La reacción se efectúa a una temperatura de 30 a 120 °C en un disolvente orgánico como por ejemplo el tolueno, benceno o etanol. De preferencia, la reacción se efectúa en presencia de un catalizador adecuado como por ejemplo la piperidina, el acetato o benzoato de piperidinio.

Si se desea, después de la reacción anterior puede efectuarse alguna conversión adecuada, de la siguiente manera:

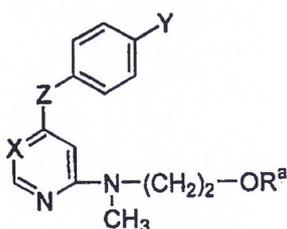
- (i) donde R_1 y R_2 del producto de la reacción anterior forman juntos un enlace, reducción del producto de reacción al compuesto de la fórmula (1), en el cual R_1 y R_2 representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno.
- (ii) conversión del producto de reacción anterior en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las conversiones pueden efectuarse empleando procesos de conversión convencionales adecuados. Un método de reducción adecuado es un método de reducción que emplea un catalizador o un sistema de reducción metal/disolvente. En la reducción catalítica, un catalizador adecuado para emplear es el paladio sobre carbón, es decir, un 10% de paladio sobre carbón vegetal o un 20% de hidróxido de paladio sobre carbón vegetal. La reducción catalítica puede efectuarse en un disolvente como por ejemplo la dimetilformamida, el metanol, el dioxano, y el

acetato de etilo, siendo el metanol el preferido. El sistema de reducción metal/disolvente adecuado incluye el magnesio en metanol.

5 El compuesto representado por la fórmula (3) puede prepararse fácilmente mediante la reacción del compuesto de fórmula (5) y el compuesto de fórmula (6) a continuación.

Fórmula (5)

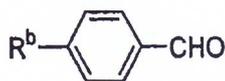


10

en donde, X, Y y Z son como se ha definido en la fórmula (1), R^a representa un hidrógeno, un grupo tosilato o un grupo mesilato.

15

Fórmula (6)



en donde R^b representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno.

20 Cuando R^a es un hidrógeno, y R^b es un átomo de halógeno, en particular, un átomo de flúor, la reacción de (5) con (6) puede efectuarse a una temperatura de 25 a 150 °C, en un disolvente como por ejemplo la dimetilformamida o el sulfóxido de dimetilo, de preferencia en presencia de una base como por ejemplo el hidróxido de sodio o el carbonato de potasio.

25 Cuando R^a es un hidrógeno, y R^b es un grupo hidroxilo, la reacción puede efectuarse de forma apropiada a temperatura ambiente en un disolvente aprótico como por ejemplo el tetrahidrofurano en presencia de un agente de copulación como por ejemplo la trifenilfosfina y el dietilazodicarboxilato.

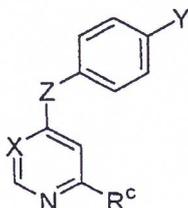
30 Cuando R^a es un tosilato o un mesilato, y R^b es un grupo hidroxilo, la reacción puede efectuarse a una temperatura de 0 a 120 °C, en un disolvente aprótico como por ejemplo la dimetilformamida en presencia de una base como por ejemplo el hidróxido de sodio.

35 El compuesto de fórmula (5) en el cual R^a es un tosilato o un mesilato puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (5), siendo R^a un hidrógeno, con un haluro de tosilo o un haluro de mesilo.

El compuesto de fórmula (6) es un compuesto ya conocido, o bien puede prepararse empleando un método similar al empleado para preparar el compuesto conocido. Por ejemplo, el 4-fluorobenzaldehído y el 4-hidroxibenzaldehído son compuestos comercialmente disponibles.

40 El compuesto de fórmula (5) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (7) y el compuesto de fórmula (8), a continuación,

Fórmula (7)



45

en donde R⁶ es un grupo lábil. El grupo lábil adecuado incluye un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o un átomo de flúor, o un grupo tíalquilo (por ejemplo un grupo tiometilo),

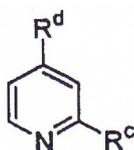
Fórmula (8)



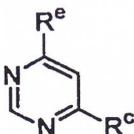
La reacción de (7) con (8) se efectúa a una temperatura de 0 a 120 °C, en un disolvente como por ejemplo el diclorometano, etanol o tolueno, de preferencia etanol. Por 1 equivalente del compuesto (7) pueden emplearse de 1 a 10 equivalentes del compuesto (8), de preferencia de 2 a 4 equivalentes.

El compuesto (7) puede obtenerse empleando el compuesto (9) ó el compuesto (10) a continuación, como material de partida y los reactantes de la reacción en condiciones adecuadas de reacción.

Fórmula (9)



Fórmula (10)



en donde R^d y R^e son grupos lábiles. R^d es un átomo de halógeno, como por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo, o un grupo nitro, siendo el grupo nitro el más preferido.

R^e es un átomo de halógeno como flúor, cloro, bromo y yodo, siendo el flúor y el cloro los más preferidos.

El compuesto (7) en el cual Z es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, se prepara mediante la reacción del compuesto (9) ó (10) con un fenóxido de sodio substituido o sin substituir o un tiofenóxido de sodio. En este caso, el disolvente de reacción a emplear es el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida, el 1,4-dioxano, o el dietiléter. Con mayor preferencia puede emplearse la N,N-dimetilformamida o la N,N-dimetilacetamida. La temperatura de reacción está en el margen de 0 a 120 °C, de preferencia 0 a 50 °C, y con la mayor preferencia de 0 a 25 °C.

El compuesto (7) en el cual Z es un átomo de nitrógeno, se prepara mediante la reacción del compuesto (9) ó (10) y una anilina substituida o sin substituir. El disolvente de reacción adecuado es la N-butilamina o la N-metilpirrolidin-2-ona. Se prefiere la N-metilpirrolidin-2-ona. La temperatura de reacción está en el margen de 0 a 200 °C, y de preferencia de 50 a 120 °C.

Como puede deducirse de lo anterior, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (1) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (1) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, útiles para el tratamiento y prevención de la hiperglicemia y la hiperlipidemia.

Todavía además, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (1), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, útil para el tratamiento de la hipertensión, enfermedad cardiovascular, y bulimia.

El compuesto de fórmula (1) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse solos o en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

En consecuencia, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (1) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

En general, la composición de la presente invención puede formularse para la administración mediante cualquier ruta conveniente, por ejemplo, mediante inyección o mediante absorción epidérmica. Puede emplearse también la administración oral. En particular, las composiciones para administración oral pueden tomar cualquier forma conveniente, a saber, una forma de unidad de dosificación, incluyendo, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, o polvos en viales o ampollas.

Los soportes que pueden emplearse ampliamente en los productos farmacéuticos ordinarios, incluyen, por ejemplo, diluyentes, cargas, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, agentes colorantes, agentes saborizantes u otros coadyuvantes.

Soportes adecuados son por ejemplo, la celulosa cristalina, el almidón, el glicolato de almidón sódico, la polivinilpirrolidona, la polivinilpolipirrolidona, el estearato de magnesio, el laurilsulfato sódico, o la sucrosa.

Las composiciones anteriores se formulan adecuadamente en forma de unidad de dosificación. La forma de unidad de dosificación puede incluir generalmente una dosis de 0,1-1.000 mg de ingrediente activo en la composición de la presente invención, de preferencia, 0,1-500 mg, y con la mayor preferencia 0,1-250 mg.

Para el tratamiento y prevención de la hiperglicemia y la hiperlipidemia, en adultos con un promedio de 70 kg, el ingrediente activo puede administrarse a una dosis de 0,1-6.000 mg/día. La composición conteniendo el ingrediente activo puede administrarse aproximadamente de 1 a 6 porciones en un día. En este caso, una dosis del ingrediente activo en una porción puede escogerse generalmente dentro del margen de aproximadamente 1 a 1.500 mg.

La dosis para el tratamiento de la hipertensión, la enfermedad cardiovascular o la bulimia es igual a la mencionada más arriba.

Para el tratamiento y prevención de la hiperglicemia en mamíferos excepto para los humanos, en particular caninos, el ingrediente activo puede administrarse oralmente en forma de una dosis de 0,025 mg/kg - 25 mg/kg, una o dos veces por día. La dosis anterior puede ser aplicada también para el tratamiento y prevención de la hiperlipidemia en mamíferos excepto para humanos.

Ejemplos

La presente invención se describe a continuación más específicamente, mediante preparaciones y ejemplos.

Preparación 1

4-fenoxi-6-cloropirimidina

A una solución de fenol (1,1 g) en dimetilformamida (20 ml) se añadió lentamente hidruro de sodio (60%, 805 mg) a 0 °C. A continuación, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se añadió 4,6-dicloropirimidina (1,5 g) seguido de agitación a 25 °C durante 1 hora y a continuación adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). A continuación, la mezcla obtenida se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó tres veces con sal muera (30 ml cada vez). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título (1,2 g) se obtuvo mediante cromatografía de columna con silicagel (acetato de etilo / n-hexano = 1 / 10),

¹H RMN δ (CDCl₃): 6,9 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,35 (1H, m), 7,6 (2H, m), 8,6 (1H, s).

Preparación 2

2-[N-metil-N-(6-(4-fenoxi)-pirimidinil) amino] etanol

A una solución de 4-fenoxi-6-cloro-pirimidina (1,8 g) en etanol (30 ml) se añadió 2-metilaminoetanol (1 g), seguido de agitación a reflujo durante 24 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó tres veces con sal muera (30 ml cada vez) y se separó una capa orgánica. La capa orgánica separada de esta forma se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título (1,5 g) se obtuvo mediante cromatografía de columna con silicagel (acetato de etilo / n-hexano = 1/1).

¹H RMN δ (CDCl₃): 3,05 (3H, s), 3,7 (2H, m), 3,85 (2H, m), 5,85 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,45 (2H, m), 8,20 (1H, s).

Preparación 3

4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)-pirimidinilo) amino) etoxi] benzaldehído

A una solución de 2-[N-metil-(6-(4-fenoxi)-pirimidinil) amino] etanol (1,02 g) en dimetilformamida (40 ml) se añadió

lentamente hidruro de sodio (60%, 333 mg) a 0 °C. Después de agitar la mezcla resultante a 0 °C durante 30 minutos, se añadió al mismo, gota a gota, lentamente, 4- fluorobenzaldehído (770 mg), seguido de agitación a 25 °C durante 5 horas, y a continuación la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). A continuación, la mezcla obtenida se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml cada vez) para separar una capa orgánica. La capa orgánica así separada se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título (1 g) se obtuvo mediante cromatografía de columna con silicagel (acetato de etilo / n-hexano = 1 / 3).

¹H NMR δ (CDCl₃): 3,15 (3H, s), 4,06(2H, m), 4,29 (2H, m), 5,9 (1H, s), 7,01 (2H, m), 7,13 (2H, m), 7,28 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,85 (2H, m), 8,33 (1H, s), 9,91 (1H, s).

Preparación 4

4-anilil-6-cloropirimidina

Se añadieron 4,6-dicloropirimidina (1 g) y anilina (746 mg) a N-metilpirrolidin-2-ona (20 ml) y se agitaron a 120 °C durante 24 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, a la cual se añadieron acetato de etilo (30 ml) y sal muera (30 ml), y se agitó durante 30 minutos. Se separó una capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto del título (950 mg) se obtuvo mediante cromatografía de columna con silicagel (acetato de etilo / n-hexano = 1 / 5).

¹H NMR δ (CDCl₃): 6,72 (1H, s), 7,28 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,65 (1H, s), 8,46 (1H, s).

Preparación 5

4-fenoxi-2-cloropirimidina

El compuesto del título (1,2 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el 2-cloro-4-nitropirimidina (2,5 g) y el fenol (1,3 g).

¹H NMR δ (CDCl₃): 6,81 (1H, m), 6,83 (1H, s), 7,12 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,45 (2H, m), 8,24 (1H, d).

Preparación 6

4-(4-fluoro)fenoxi-6-cloropirimidina

El compuesto del título (2,0 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó la 4,6-dicloropirimidina (2,5 g) y el 4-fluorofenol (2,3 g).

¹H RMN δ (CDCl₃): 6,93 (1H, s), 7,11 (4H, m), 8,58 (1H, s), 7,29 (1H, m), 7,45 (2H, m), 8,24 (1H, d).

Preparación 7

4-(4-cloro)fenoxi-6-cloropirimidina

El compuesto del título (2,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó la 4,6-dicloropirimidina (2,5 g) y el 4-clorofenol (2,2 g).

¹H RMN δ (CDCl₃): 6,95 (1H, s), 7,09 (2H, m), 7,41 (2H, m), 8,58 (1H, s).

Preparación 8

4-(4-metoxi)fenoxi-6-cloropirimidina

El compuesto del título (2,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó la 4,6-dicloropirimidina (2,5 g) y el 4-metoxifenol (2,3 g).

¹H RMN δ (CDCl₃): 3,85 (3H, s), 6,90 (1H, m), 6,98 (2H, m), 7,07 (2H, m), 8,60 (1H, s).

Preparación 9

4-(4-etoxi) fenoxi-6-cloropirimidina

El compuesto del título (1,8 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó la 4,6-dicloropirimidina (2,5 g) y el 4-etoxifenol (2,3 g).

^1H RMN δ (CDCl_3): 1,33 (3H, m), 3,98 (2H, m), 4,25 (2H, m), 6,91 (1H, m), 6,98 (2H, m), 7,13 (21H, m), 8,56 (1H, s).

Preparación 10

5

4-(4-isopropoxi)fenoxi-6-cloropirimidina

El compuesto del título (1,9 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó la 4,6-dicloropirimidina (2,5 g) y el 4-isopropoxi fenol (2,3 g),

10

^1H RMN δ (CDCl_3): 1,38 (6H, s), 4,05 (1H, m), 6,94 (1H, s), 6,94 (2H, m), 7,11 (2H, m), 8,63 (1H, s).

Preparación 11

15

4-(4-metil)fenoxi-6-cloropirimidina

El compuesto del título (3,5 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el p-cresol (5,2 g).

20

^1H RMN δ (CDCl_3): 2,35 (3H, s), 6,94 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,08 (2H, m), 8,64 (1H, s).

Preparación 12

25

4-(4-etil)fenoxi-6-cloropirimidina

El compuesto del título (2,8 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el 4-etilfenol (3,5 g).

30

^1H RMN δ (CDCl_3): 1,24 (3H, m), 4,25 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,45 (3H, m), 7,68 (2H, m), 8,71 (1H, s).

Preparación 13

4-(4-isopropil)fenoxi-6-cloropirimidina

35

El compuesto del título (2,5 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el 4-isopropilfenol (3,0 g).

^1H RMN δ (CDCl_3): 1,33 (6H, s), 3,12 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,99 (2H, m), 7,04 (2H, m), 8,65 (1H, s).

40

Preparación 14

4-(4-fenil) fenoxi-6-cloropirimidina

45

El compuesto del título (2,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el 4-fenilfenol (2,7 g).

^1H RMN δ (CDCl_3): 6,99 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,41 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,61 (2H, m), 7,68 (2H, m), 8,64 (1H, s).

Preparación 15

50

4-tiofenoxi-6-cloropirimidina

El compuesto del título (2,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el tiofenol (2,9 g).

55

^1H RMN δ (CDCl_3): 6,83 (1H, s), 7,42 (3H, m), 7,63 (2H, s), 8,35 (1H, s).

Preparación 16

60

4-(4-fluoro)fenoxi-2-cloropiridina

El compuesto del título (2,9 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el 4-fluorofenol (5,2 g).

65

^1H RMN δ (CDCl_3): 6,79 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,15 (2H, m), 8,26 (1H, m).

Preparación 17

4-(4-cloro)fenoxi-2-cloropiridina

5 El compuesto del título (3,2 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el 4-clorofenol (3,9 g).

^1H RMN δ (CDCl_3): 6,79 (2H, m), 7,05 (2H, m), 7,42 (2H, m), 8,25 (1H, m).

10 Preparación 18

4-(4-metoxi) fenoxi-6-cloropiridina

15 El compuesto del título (3,8 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el 4-metoxifenol (4,6 g).

^1H RMN δ (CDCl_3): 3,75 (3H, s), 6,77 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,45 (2H, m), 8,29 (1H, m).

20 Preparación 19

4-(4-isopropil)fenoxi-2-cloropiridina

25 El compuesto del título (3,0 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el 4-isopropilfenol (3,8 g).

^1H RMN δ (CDCl_3): 1,29 (6H, s), 3,12 (1H, m), 6,8 (2H, m), 7,13 (2H, m), 7,52 (2H, m), 8,25 (1H, m).

Preparación 20

30 4-tiofenoxi-2-cloropiridina

El compuesto del título (2,3 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 1 excepto que se empleó el tiofenol (2,9 g).

35 ^1H RMN δ (CDCl_3): 6,19 (3H, m), 7,11 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,36 (1H, s), 8,75 (1H, d), 8,75 (1H, d).

Preparación 21

4-anilil-6-cloropiridina

40 El compuesto del título (3,8 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 4 excepto que se empleó el 2-cloro-4-nitropiridina (3,2 g) y la anilina (5,7 g).

45 ^1H RMN δ (CDCl_3): 6,56 (2H, m), 6,68 (1H, m), 6,96 (2H, m), 7,08 (2H, m), 8,64 (1H, d).

Preparación 22

2-[N-metil-N-(4-anilil)-6-(pirimidinil) amino] etanol

50 El compuesto del título (1,2 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-anilil-6-cloropirimidina (1,5 g) y el 2-metil amino etanol (10 g).

55 ^1H RMN δ (CDCl_3): 3,05 (3H, s), 3,68 (2H, m), 3,85 (2H, m), 6,72 (1H, s), 7,30 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,65 (1H, s), 8,46 (1H, s).

Preparación 23

2-[N-metil-N-(2-(4-fenoxi) piridinil) amino] etanol

60 Una solución de 2-metil amino etanol (20 ml) y 4-fenoxi-2-cloropiridina (1,05 g) se agitó a 120 °C durante 4 horas y se enfrió. El resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó tres veces con sal muera (20 ml cada vez) y a continuación dos veces con agua (20 ml cada vez), se secó (MgSO_4) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (acetato de etilo / n-hexano = 2 / 3) para obtener el compuesto del título (1,01 g).

65

^1H RMN δ (CDCl_3): 3,0 (3H, s), 3,74 (2H, m), 3,85 (2H, m), 6,07 (1H, s), 6,24 (1H, m), 7,09 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,94 (1H, d).

Preparación 24

2-[N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro) fenoxi)pirimidinil) amino]etanol

El compuesto del título (2,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-fluoro)fenoxi-6-cloropirimidina (2,5 g) y el 2-metil amino etanol (20 ml).

^1H RMN δ (CDCl_3): 3,07 (3H, s), 3,78 (2H, m), 3,86 (2H, m), 5,88 (1H, s), 7,11 (4H, m), 8,25 (1H, s).

Preparación 25

2-[N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil) amino]etanol

El compuesto del título (3,15 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-cloro)fenoxi-6-cloropirimidina (3,2 g) y el 2-metil amino etanol (30 ml).

^1H RMN δ (CDCl_3): 3,08 (3H, s), 3,80 (2H, m), 3,88 (2H, m), 5,91 (1H, s), 7,09 (2H, m), 7,37 (2H, m), 8,26 (1H, s).

Preparación 26

2-[N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil) amino]etanol

El compuesto del título (3,02 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-metoxi)fenoxi-6-cloropirimidina (3,2 g) y el 2-metil amino etanol (30 ml).

^1H RMN δ (CDCl_3): 3,05 (3H, s), 3,79 (2H, m), 3,83 (3H, m), 3,87 (2H, m), 5,84 (1H, s), 6,29 (2H, m), 7,06 (2H, m), 8,27 (1H, s).

Preparación 27

2-[N-metil-N-(6-(4-(4-etoxi)fenoxi)pirimidinil) amino]etanol

El compuesto del título (930 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-etoxi)fenoxi-6-cloropirimidina (950 mg) y el 2-metil amino etanol (20 ml).

^1H RMN δ (CDCl_3): 1,35 (3H, m), 3,01 (3H, s), 3,79 (2H, m), 3,81 (2H, m), 5,91 (1H, s), 6,90 (2H, m), 7,13 (2H, m), 8,31 (1H, s).

Preparación 28

2-[N-metil-N-(6-(4-(4-isopropoxi)fenoxi)pirimidinil) amino]etanol

El compuesto del título (1860 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-isopropoxi)fenoxi-6-cloropirimidina (900 mg) y el 2-metil amino etanol (10 ml).

^1H RMN δ (CDCl_3): 1,37 (6H, s), 3,04 (3H, s), 3,78 (2H, m), 3,85 (2H, m), 4,05 (1H, m), 5,86 (1H, s), 6,92 (2H, m), 7,08 (2H, m), 8,30 (1H, s).

Preparación 29

2-[N-metil-N-(6-(4-(4-etil)fenoxi)pirimidinil) amino]etanol

El compuesto del título (1,05 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-etil)fenoxi-6-cloropirimidina (1,1 g) y el 2-metil amino etanol (20 ml).

^1H RMN δ (CDCl_3): 1,33 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,73 (1H, m), 3,81 (2H, m), 3,89 (2H, m), 4,22 (2H, m), 5,88 (1H, s), 7,23 (2H, m), 7,31 (2H, m), 8,29 (1H, s).

Preparación 30

2-[N-metil-N-(6-(4-(4-metil)fenoxi)pirimidinil) amino]etanol

El compuesto del título (360 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-metil)fenoxi-6-cloropirimidina (350 mg) y el 2-metil amino etanol (10 ml).

¹H RMN δ (CDC1₃): 2,40 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,83 (2H, m), 3,88 (2H, m), 5,93 (1H, s), 7,18 (2H, m), 7,38 (2H, m), 8,35 (1H, s).

Preparación 31

2-[N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino]etanol

El compuesto del título (1,03 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-isopropil)fenoxi-6-cloropirimidina (1,1 g) y el 2-metil amino etanol (10 ml).

¹H RMN δ (CDC1₃): 1,32 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,12 (1H, m), 3,78 (2H, m), 3,89 (2H, m), 6,04 (1H, s), 7,44 (3H, m), 7,68 (2H, m), 8,39 (1H, s).

Preparación 32

2-[N-metil-N-(6-(4-(4-fenil)fenoxi)pirimidinil)amino]etanol

El compuesto del título (920 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-fenil)fenoxi-6-cloropirimidina (870 mg) y el 2-metil amino etanol (15 ml),

¹H RMN δ (CDC1₃): 3,09 (3H, s), 3,81 (2H, m), 3,89 (2H, m), 5,95 (1H, s), 7,21 (2H, m), 7,36 (1H, m), 7,46 (2H, m), 7,63 (4H, m), 8,30 (1H, s).

Preparación 33

2-[N-metil-N-(6-(4-tiofenoxi)pirimidinil)amino]etanol

El compuesto del título (1,05 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 2 excepto que se empleó la 4-(4-tiofenoxi)-6-cloropirimidina (1,2 g) y el 2-metil amino etanol (20 ml).

¹H RMN δ (CDC1₃): 3,03 (3H, s), 3,79 (2H, m), 3,88 (2H, m), 6,01 (1H, s), 7,43 (3H, m), 7,61 (2H, m), 8,35 (1H, s).

Preparación 34

2-[N-metil-N-(2-(4-(4-fluoro)fenoxi)piridinil)amino]etanol

El compuesto del título (1,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 23 excepto que se empleó la 4-(4-fluoro)fenoxi-2-cloropiridina (1,25 g) y el 2-metil amino etanol (20 ml).

¹H RMN δ (CDC1₃): 2,98 (3H, s), 3,54 (2H, m), 3,73 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,16 (1H, m), 7,07 (4H, m), 7,97 (1H, s).

Preparación 35

2-[N-metil-N-(2-(4-(4-cloro)fenoxi)piridinil)amino]etanol

El compuesto del título (2,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 23 excepto que se empleó la 4-(4-cloro)fenoxi-2-cloropiridina (2,5 g) y el 2-metil amino etanol (20 ml).

¹H RMN δ (CDC1₃): 2,99 (3H, s), 3,51 (2H, m), 3,81 (2H, m), 5,99 (1H, s), 6,20 (1H, m), 7,13 (4H, m), 7,99 (1H, s).

Preparación 36

2-[N-metil-N-(2-(4-(4-metoxi)fenoxi)piridinil)amino]etanol

El compuesto del título (1,13 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 23 excepto que se empleó la 4-(4-metoxi)fenoxi-2-cloropiridina (1,15 g) y el 2-metil amino etanol (15 ml).

¹H RMN δ (CDC1₃): 3,03 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,49 (2H, m), 3,78 (2H, m), 6,08 (1H, s), 6,19 (1H, m), 7,18 (4H, m), 7,96 (1H, s).

Preparación 37

2-[N-metil-N-(2-(4-(4-isopropil)fenoxi)piridinil)amino]etanol.

- 5 El compuesto del título (2,03 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 23 excepto que se empleó la 4-(4-isopropil)fenoxi-2-cloropiridina (2,13 g) y el 2-metil amino etanol (15 ml).

¹H RMN δ (CDC1₃): 1,30 (6H, s), 2,98 (3H, s), 3,13(2H, m), 3,53 (2H, m), 3,91 (2H, m), 5,96 (1H, s), 6,31 (1H, m), 7,03 (2H, m), 7,15 (2H,m), 8,01 (1H, s).

10

Preparación 38

2-[N-metil-N-(2-(4-tiofenoxi)piridinil)amino]etanol

- 15 El compuesto del título (1,13 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 23 excepto que se empleó la 4-tiofenoxi-2-cloropiridina (1,18 g) y el 2-metil amino etanol (18 ml).

¹H RMN δ (CDC1₃): 2,99 (3H, s), 3,58 (2H, m), 3,91 (2H, m), 6,49 (1H, d), 6,58 (1H, s), 7,04 (1H, m), 7,13 (4H, m), 8,18 (1H, m).

20

Preparación 39

2-[N-metil-N-(2-(4-anilil)piridinil)amino]etanol

- 25 El compuesto del título (1,25 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 23 excepto que se empleó la 4-anilil-6-cloropiridina (1,34 g) y el 2-metil amino etanol (30 ml).

¹H RMN δ (CDC1₃): 3,01 (3H, s), 4,05 (2H, m), 4,31 (2H, m), 5,91 (2H, m), 6,61 (2H, m), 6,68 (1H, m), 7,08 (2H, m), 7,99 (1H, d).

30

Preparación 40

4-[2-(N-metil-N-(6-(4-anilil)pirimidinil)amino)etoxi]benzaldehido

- 35 El compuesto del título (980 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-anilil)pirimidinil)amino]etanol (1,34 g) y el 4-fluorobenzaldehido (1,13 g).

¹H RMN δ (CDC1₃): 3,08 (3H, s), 4,02 (2H, m), 4,27 (2H, m), 5,87 (1H, s), 6,76 (1H, s ancho), 7,01 (2H, m), 7,16 (1H, m), 7,29 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,84 (2H, m), 8,27 (1H, s), 9,89 (1H, s).

40

Preparación 41

4-[2-(N-metil-N-(2-(4-fenoxi)piridinil)amino)etoxi]benzaldehido

- 45 El compuesto del título (1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(2-(4-fenoxi)piridinil)amino]etanol (1,54 g) y el 4-fluorobenzaldehido (1,13 g).

¹H RMN δ (CDC1₃): 3,09 (3H, s), 4,02 (2H, m), 4,29 (2H, m), 6,09 (1H, s), 6,19 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,23 (1H, m), 7,40 (2H, m), 7,84 (2H, m), 8,04 (1H, s), 9,99 (1H, s).

50

Preparación 42

4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benzaldehido

- 55 El compuesto del título (570 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino] etanol (920 mg) y el 4-fluorobenzaldehido (800 mg).

¹H RMN δ (CDC1₃): 3,16 (3H, s), 4,07 (2H, m), 4,31 (2H, m), 5,91 (1H, s), 7,01 (2H, m), 7,11 (5H, m), 7,85 (2H, m), 8,31 (1H, s), 9,91 (1H, s).

Preparación 43

4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benzaldehido

5 El compuesto del título (870 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino] etanol (1,03 g) y el 4-fluorobenzaldehido (880 mg).

^1H RMN δ (CDC1₃): 3,17 (3H, s), 4,07 (2H, m), 4,31 (2H, m), 5,93 (1H, s), 7,01 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,84 (2H, m), 8,31 (1H, s), 9,90 (1H, s).

10

Preparación 44

4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benzaldehido

15 El compuesto del título (490 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino] etanol (530 mg) y el 4-fluorobenzaldehido (430 mg).

^1H RMN δ (CDC1₃): 3,14 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,06 (2H, m), 4,29 (2H, m), 5,86 (1H, s), 7,02 (6H, m), 7,84 (2H, m), 8,32 (1H, s), 9,91 (1H, s).

15

Preparación 45

4- [2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benzaldehido

20 El compuesto del título (3,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-etoxi)fenoxi)pirimidinil)amino]etanol (3,42 g) y el 4-fluorobenzaldehido (2,94 g).

^1H RMN δ (CDC1₃): 3,32 (3H, m), 3,10 (3H, s), 3,85 (2H, m), 4,03 (2H, m), 4,17 (2H, m), 5,75 (1H, s), 7,05 (6H, m), 7,93 (2H, m), 8,41 (1H, s), 9,89 (1H, s).

25

Preparación 46

30 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropoxi)fenoxi)pirimidinil)amino) etoxi]benzaldehido

35 El compuesto del título (3,42 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-isopropoxi)fenoxi)pirimidinil)amino]etanol (3,65 g) y el 4-fluorobenzaldehido (2,95 g).

^1H RMN δ (CDC1₃): 1,37 (6H, s), 3,11 (3H, s), 4,02 (3H, m), 4,25 (2H, m), 5,83 (1H, s), 7,05 (6H, m), 7,85 (2H, m), 8,35 (1H, s), 9,87 (1H, s).

35

Preparación 47

40 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benzaldehido

45 El compuesto del título (2,94 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-etil)fenoxi)pirimidinil)amino]etanol (3,12 g) y el 4-fluorobenzaldehido (3,01 g).

^1H RMN δ (CDC1₃): 1,34 (3H, m), 3,15 (3H, s), 3,75 (1H, m), 4,01 (4H, m), 4,26 (4H, m), 4,26 (2H, m), 5,83 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,15 (2H, m), 7,26 (2H, m), 7,89 (2H, m), 8,35 (1H, s), 9,88 (1H, s).

45

Preparación 48

50 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benzaldehido

55 El compuesto del título (1,01 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-metil)fenoxi)pirimidinil)amino]etanol (1,03 g) y el 4-fluorobenzaldehido (920 mg).

^1H RMN δ (CDC1₃): 2,41 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,94 (2H, m), 4,24 (2H, m), 5,94 (1H, s), 7,03 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,46 (2H, m), 7,83 (2H, m), 8,31 (1H, s), 9,93 (1H, s).

55

Preparación 49

4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benzaldehido

El compuesto del título (1,15 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino]etanol (1,34 g) y el 4-fluorobenzaldehido (1,24 g).

- 5 $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3): 1,29 (6H, s), 3,18 (3H, s), 3,21 (1H, m), 3,99 (2H, m), 4,35 (2H, m), 5,95 (1H, s), 6,95 (2H, m), 7,45 (3H, m), 7,65 (2H, m), 7,84 (2H, m), 8,47 (1H, s), 9,92 (1H, s).

Preparación 50

10 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fenil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benzaldehido

El compuesto del título (897 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-fenil)fenoxi)pirimidinil)amino] etanol (980 mg) y el 4-fluorobenzaldehido (920 mg).

- 15 $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3): 3,19 (3H, s), 4,08 (2H, m), 4,31 (2H, m), 5,97 (1H, s), 7,01 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,36 (1H, m), 7,46 (2H, m), 7,61 (4H, m), 7,84 (2H, m), 8,36 (1H, s).

Preparación 51

20 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-tiofenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benzaldehido

El compuesto del título (1,25 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(6-(4-(4-tiofenoxi)pirimidinil)amino]etanol (1,4 g) y el 4-fluorobenzaldehido (1,1 g).

- 25 $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3): 2,96 (3H, s), 3,96 (2H, m), 4,21 (2H, m), 5,91 (1H, s), 6,96 (2H, m), 7,46 (3H, m), 7,62 (2H, m), 7,85 (2H, m), 8,41 (1H, s), 9,90 (1H, s).

Preparación 52

30 4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-fluoro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi] benzaldehido

El compuesto del título (1,12 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(2-(4-(4-fluoro)fenoxi)piridinil)amino] etanol (1,36 g) y el 4-fluorobenzaldehido (1,25 g).

- 35 $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3): 3,15 (3H, s), 4,08 (2H, m), 4,33 (2H, m), 5,93 (1H, s), 6,16 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,13 (5H, m), 7,88 (2H, m), 8,33 (1H, s), 9,95 (1H, s).

Preparación 53

40 4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-cloro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi] benzaldehido

El compuesto del título (1,25 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(2-(4-(4-cloro)fenoxi)piridinil)amino] etanol (1,57 g) y el 4-fluorobenzaldehido (1,25 g).

- 45 $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3): 3,18 (3H, s), 4,05 (2H, m), 4,30 (2H, m), 5,99 (1H, s), 6,21 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,88 (2H, s), 8,33 (1H, s), 9,95 (1H, s).

Preparación 54

50 4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-metoxi)fenoxi)piridinil)amino)etoxi] benzaldehido

El compuesto del título (910 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó la 2-[N-metil-N-(2-(4-(4-metoxi)fenoxi)piridinil)amino] etanol (925 mg) y el 4-fluorobenzaldehido (820 mg).

- 55 $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3): 3,07 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,05 (2H, m), 4,31 (2H, m), 6,13 (1H, s), 6,19 (1H, m), 7,03 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,89 (2H, m), 8,01 (1H, s), 9,94 (1H, s).

Preparación 55

60 4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-isopropil)fenoxi)piridinil)amino)etoxi] benzaldehido

El compuesto del título (4,13 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se

empleó la 2-[N-metil-N-(2-(4-(4-isopropil)fenoxi)piridinil)amino] etanol (4,25 g) y el 4-fluorobenzaldehído (3,9 g).

^1H RMN δ (CDC1₃): 1,32 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,14 (1H, m), 4,01 (2H, m), 4,35 (2H, m), 6,05 (1H, s), 6,16 (1H, m), 7,07 (2H, m), 7,11 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,31 (4H, m), 8,11 (1H, s), 9,91 (1H, s).

5

Preparación 56

4-[2-(N-metil-N-(2-(4-tiofenoxi)piridinil)amino)etoxi] benzaldehído

El compuesto del título (5,23 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(2-(4-tiofenoxi)piridinil)amino]etanol (5,74 g) y el 4-fluorobenzaldehído (4,95 g).

10 ^1H RMN δ (CDC1₃): 3,04 (3H, s), 4,03 (2H, m), 4,31 (2H, m), 6,45 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,98 (4H, m), 7,14 (4H, m), 7,75 (2H, m), 8,18 (1H, d), 9,87 (1H, s).

Preparación 57

4- [2-(N-metil-N-(2-(4-anililil)piridinil)amino)etoxi] benzaldehído

15 El compuesto del título (3,19 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como la preparación 3 excepto que se empleó el 2-[N-metil-N-(2-(4-anililil)piridinil)amino]etanol (3,84 g) y el 4-fluorobenzaldehído (3,2 g).

^1H RMN δ (CDC1₃): 3,01 (3H, s), 4,08 (2H, m), 4,29 (2H, m), 5,88 (2H, m), 6,52 (3H, m), 7,01 (4H, m), 7,70 (2H, m), 7,96 (1H, d), 9,93 (1H, s).

20 Ejemplo 1

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

25 A una solución de 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benzaldehído (780 mg) en etanol (30 ml) se añadieron piperidina (0,3 g) y 2,4-tiazolidinadiona (0,4 g). La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 24 horas y se enfrió a 25 °C. A continuación, el producto resultante obtenido se concentró a presión reducida de forma que se eliminó el disolvente. Se obtuvo el compuesto del título (720 g) mediante cromatografía de columna con sílica gel (diclorometano / metanol = 50 / 1).

30 ^1H RMN δ (CDC1₃): 3,15 (3H, s), 4,04 (2H, m), 4,27 (2H, m), 5,90 (1H, s), 6,99 (2H, m), 7,14 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,44 (4H, m), 7,81 (1H, s), 8,33 (1H, s ancho), 8,39 (1H, s), p.f. 185°C.

Ejemplo 2

35 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-anililil)pirimidinil)amino)etoxi] benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

40 Una solución de 2,4-tiazolidinadiona (120 mg) y 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-anililil)pirimidinil) amino)etoxi]benzaldehído (280 mg) en una cantidad catalítica de tolueno conteniendo acetato de piperidinio (60 ml), se agitó bajo reflujo en un aparato Dean-stark durante 4 horas. La mezcla resultante se enfrió y se filtró. El sólido filtrado se secó para dar el compuesto del título (250 mg).

^1H RMN δ (DMSO-d₆): 3,04 (3H, s), 3,92 (2H, m), 4,23 (2H, m), 5,88 (1H, s), 6,91 (1H, m), 7,12 (2H, m), 7,26 (2H, m), 7,57 (4H, m), 7,74 (1H, s), 8,18 (1H, s), 9,09 (1H, s).

45 Ejemplo 3

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-fenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

50 El compuesto del título (300 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 excepto que se empleó el compuesto (340 mg) obtenido de la preparación 41.

^1H RMN δ (DMSO-d₆): 3,09 (3H, s), 4,01 (2H, m), 4,25 (2H, m), 6,69 (1H, s), 6,19 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,22 (1H, m), 7,42 (4H, m), 7,76 (1H, s), 8,05 (1H, s), p.f. 187°C.

Ejemplo 4

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

El compuesto del título (270 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2 excepto que se empleó el compuesto (280 mg) obtenido de la preparación 42.

^1H RMN δ (DMSO- d_6): 3,10 (3H, s), 3,96 (2H, m), 4,25 (2H, m), 6,15 (1H, s), 7,21 (6H, m), 7,54 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,18 (1H, s), p.f.: 175°C.

Ejemplo 5

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

El compuesto del título (310 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 excepto que se empleó el compuesto (340 mg) obtenido de la preparación 43.

^1H RMN δ (DMSO- d_6): 3,11 (3H, s), 3,96 (2H, m), 4,26 (2H, m), 6,19 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,18 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,56 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,19 (1H, s), p.f.: 178°C.

Ejemplo 6

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

El compuesto del título (230 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 excepto que se empleó el compuesto (290 mg) obtenido de la preparación 44.

^1H RMN δ (DMSO- d_6): 3,13 (3H, s), 3,83 (3H, m), 4,04 (2H, m), 4,26 (2H, m), 5,86 (1H, s), 7,01 (6H, m), 7,46 (2H, m), 7,81 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,68 (1H, s ancho), p.f.: 180°C.

Ejemplo 7

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

El compuesto del título (190 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 excepto que se empleó el compuesto (210 mg) obtenido de la preparación 45.

^1H RMN δ (CDCl $_3$): 1,31 (3H, m), 3,15 (3H, s), 3,97 (2H, m), 4,08 (2H, m), 4,23(2H, m), 5,74 (1H, s), 7,08 (6H, m), 7,51 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,71 (1H, s ancho), p.f.: 183°C.

Ejemplo 8

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

El compuesto del título (210 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 excepto que se empleó el compuesto (250 mg) obtenido de la preparación 46.

^1H RMN δ (CDCl $_3$): 1,38 (6H, s), 3,18 (3H, s), 4,05 (3H, m), 4,28 (2H, m), 5,83 (1H, s), 7,04 (6H, m), 7,51 (2H, m), 7,79 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,69 (1H, s).

Ejemplo 9

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

El compuesto del título (190 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2 excepto que se empleó el compuesto (210 mg) obtenido de la preparación 47.

^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1,35 (3H, m), 3,15 (3H, s), 3,75 (1H, m), 4,05 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,28 (4H, m), 5,75 (1H, s), 7,02 (6H, m), 7,56 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,69 (1H, s).

Ejemplo 10

5- $\{$ 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

5 El compuesto del título (180 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2 excepto que se empleó el compuesto (195 mg) obtenido de la preparación 48.

10 ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 2,36 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,94 (2H, m), 4,21 (2H, m), 5,88 (1H, s), 6,93 (2H, m), 7,48 (4H, m), 7,68 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,44 (1H, s),

Ejemplo 11

5- $\{$ 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

15 El compuesto del título (210 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2 excepto que se empleó el compuesto (250 mg) obtenido de la preparación 49.

20 ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1,31 (6H, s), 2,99 (3H, s), 3,99 (2H, m), 4,21 (2H, m), 5,93 (1H, s), 6,95 (2H, m), 7,44 (4H, m), 7,65 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,28 (1H, s), p.f.: 187°C.

Ejemplo 12

5- $\{$ 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fenil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

25 El compuesto del título (410 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2 excepto que se empleó el compuesto (440 mg) obtenido de la preparación 50.

30 ^1H RMN δ (CDCl_3): 3,10 (3H, s), 3,99 (2H, m), 4,23 (2H, m), 5,87 (1H, s), 6,95 (2H, m), 7,16 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,41 (4H, m), 7,56 (4H, m), 7,72 (1H, s), 8,26 (1H, s).

Ejemplo 13

5- $\{$ 4-[2-(N-metil-N-(6-(4-tiofenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

35 El compuesto del título (340 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2 excepto que se empleó el compuesto (390 mg) obtenido de la preparación 51.

40 ^1H RMN δ (CDCl_3): 2,98(3H, s), 3,97(2H, m), 4,20(2H, m), 5,91(1H, s), 6,94(2H, m), 7,46(4H, m), 7,62(2H, m), 7,81(1H, s), 8,41(1H, s).

Ejemplo 14

5- $\{$ 4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-fluoro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

45 El compuesto del título (320 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2 excepto que se empleó el compuesto (380 mg) obtenido de la preparación 52.

50 ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 3,11 (3H, s), 4,05 (2H, m), 4,28 (2H, m), 5,98 (1H, s), 6,14 (1H, m), 7,05 (2H, m), 7,15 (5H, m), 7,78 (1H, s), 7,88 (2H, m), 8,35 (1H, s).

Ejemplo 15

5- $\{$ 4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-cloro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

55 El compuesto del título (280 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2 excepto que se empleó el compuesto (320 mg) obtenido de la preparación 53.

60 ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 3,05 (3H, s), 4,05 (2H, m), 4,29 (2H, m), 5,95 (1H, s), 6,19 (1H, m), 7,03 (2H, m), 7,11 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,89 (2H, m), 8,31 (1H, s).

Ejemplo 16

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-metoxi)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

5 El compuesto del título (510 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 excepto que se empleó el compuesto (540 mg) obtenido de la preparación 54.

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 3,07 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,03 (2H, m), 4,27 (2H, m), 6,67 (1H, s), 6,18 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,23 (1H, m), 7,44 (4H, m), 7,74 (1H, s), 8,12 (1H, s).

10

Ejemplo 17

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-isopropil)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

15 El compuesto del título (610 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2 excepto que se empleó el compuesto (670 mg) obtenido de la preparación 55.

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1,33 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,13 (1H, m), 3,99 (2H, m), 4,29 (2H, m), 6,10 (1H, m), 6,21 (1H, m), 6,96 (2H, m), 7,10 (2H, m), 7,41 (4H, m), 7,73 (1H, s), 8,07 (1H, s).

20

Ejemplo 18

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-tiofenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

25 El compuesto del título (220 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 excepto que se empleó el compuesto (240 mg) obtenido de la preparación 56.

¹H RMN δ(DMSO-d₆): 2,97(3H, s), 3,98(2H, m), 4,24(2H, m), 6,01(1H, s), 6,17(1H, s), 6,89(2H, m), 7,09(2H, m), 7,21(1H, m), 7,45(4H, m), 7,71(1H, s), 8,15(1H, s).

30

Ejemplo 19

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-anilil)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona

35 El compuesto del título (330 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 excepto que se empleó el compuesto (390 mg) obtenido de la preparación 57.

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 2,99 (3H, s), 4,03 (2H, m), 4,29 (2H, m), 5,89 (2H, m), 6,46 (2H, m), 6,68 (3H, m), 7,03 (2H, m), 7,19 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,98 (1H, d),

40

Ejemplo 20

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

45 Una solución de 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona (1,5 g) en dimetilformamida (100 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) en presencia de 20% de hidróxido de paladio sobre carbón vegetal (1,5 g) durante 24 horas. El producto resultante se filtró a través de un filtro de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título (1,1 g) se obtuvo mediante cromatografía de columna con sílica gel (diclorometano / metanol = 50 / 1).

50

¹H RMN δ (CDCl₃): 3,11 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,45 (1H, m), 4,02 (2H, m), 4,15 (2H, m), 4,53 (1H, m), 5,91 (1H, s), 6,83 (2H, s), 7,15 (4H, m), 7,24 (1H, m), 7,45 (2H, m), 8,07 (1H, s ancho), 8,33(1H, s), p.f.: 145 °C.

Ejemplo 21

55

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-anilil)pirimidinil)amino)etoxi]-bencil)-2,4-tiazolidinadiona

El compuesto del título (950 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,1 g) obtenido del ejemplo 2.

60

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 3,04 (3H, s), 3,28 (2H, m), 3,87 (2H, m), 4,10 (2H, m), 4,81 (1H, m), 5,87 (1H, s), 6,87 (2H, m), 7,15 (2H, m), 7,26 (3H, m), 7,57 (2H, m), 8,17 (1H, s), 9,03 (1H, s).

Ejemplo 22

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

5 El compuesto del título (900 mg) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (930 mg) obtenido del ejemplo 3.

¹H RMN δ (CDCl₃): 3,08 (3H, s), 3,12 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,96 (2H, m), 4,14 (2H, m), 4,51 (1H, m), 6,08 (1H, s), 6,17 (1H, s), 6,83 (2H, m), 7,11 (4H, m), 7,23 (1H, m), 7,42 (2H, m), 8,04 (1H, s), p.f.: 152°C,

Ejemplo 23

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] bencil)-2,4-tiazolidinadiona

15 El compuesto del título (1,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,4 g) obtenido del ejemplo 4.

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 3,05 (3H, s), 3,13 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,98 (2H, m), 4,28 (2H, m), 4,58 (1H, m), 6,13 (1H, s), 7,23 (6H, m), 7,57 (2H, m), 8,19 (1H, s), p.f.: 143 °C.

Ejemplo 24

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] bencil)-2,4-tiazolidinadiona

25 El compuesto del título (1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,2 g) obtenido del ejemplo 5.

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 3,13 (3H, s), 3,15 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,99 (2H, m), 4,31 (2H, m), 4,52 (1H, m), 6,14 (1H, s), 7,09 (2H, m), 7,18 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,58 (2H, m), 8,21 (1H, s), p.f.: 151°C.

Ejemplo 25

30 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

35 El compuesto del título (1,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,3 g) obtenido del ejemplo 6.

¹H RMN δ (CDCl₃): 3,16 (3H, s), 3,46 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,01 (2H, m), 4,19 (2H, m), 4,51 (1H, m), 5,85 (1H, s), 7,02 (8H, m), 8,31(1H, s), 8,33 (1H, s ancho), p.f.: 148 °C.

Ejemplo 26

40 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

45 El compuesto del título (1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,5 g) obtenido del ejemplo 7.

¹H RMN δ (CDCl₃): 1,34 (3H, m), 3,13 (3H, s), 3,41 (1H, m), 3,81 (2H, m), 4,08 (2H, m), 4,21 (2H, m), 4,53 (1H, m), 5,75 (1H, s), 7,03 (8H, m), 8,35 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,34 (1H, s ancho).

Ejemplo 27

50 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

El compuesto del título (1,3 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,8 g) obtenido del ejemplo 8.

55 ¹H RMN δ (CDCl₃): 1,38 (6H, s), 3,15 (3H, s), 3,46 (1H, m), 3,82 (1H, m), 4,04 (1H, m), 4,09 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,59 (1H, m), 5,79 (1H, s), 7,05 (8H, m), 8,37 (1H, s), 8,34 (1H, s ancho).

Ejemplo 28

60 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

El compuesto del título (1,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,4 g) obtenido del ejemplo 9.

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1,38 (3H, m), 3,17 (3H, s), 3,47 (2H, m), 3,75 (1H, m), 4,02 (2H, m), 4,18 (4H, m), 4,25 (2H, m), 4,54 (1H, m), 5,78 (1H, s), 7,04 (8H, m), 8,34 (1H, s), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 29

- 5 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] bencil)-2,4-tiazolidinadiona
El compuesto del título (1,2 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,5 g) obtenido del ejemplo 10.

- 10 ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 2,38 (3H, s), 3,11 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,44 (1H, m), 4,08 (2H, m), 4,21 (2H, m), 4,58 (1H, m), 5,91 (1H, s), 6,89 (2H, m), 7,13 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,63 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,78 (1H, s).

Ejemplo 30

- 15 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona
El compuesto del título (1,3 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,4 g) obtenido del ejemplo 11.

- 20 ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1,28 (6H, s), 3,10 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,44 (1H, m), 4,09 (2H, m), 4,21 (2H, m), 4,53 (1H, m), 5,84 (1H, s), 6,88 (2H, m), 7,15 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,48 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,75 (1H, s), p.f.: 153 °C.

Ejemplo 31

- 25 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fenil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] bencil)-2,4-tiazolidinadiona
El compuesto del título (1,25 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,5 g) obtenido del ejemplo 12.

- 30 ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 3,12 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,42 (1H, m), 4,02 (2H, m), 4,19 (2H, m), 4,51 (1H, m), 5,95 (1H, s), 6,83 (2H, m), 7,13 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,36 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,61 (4H, m), 8,34 (1H, s), 8,71 (1H, s ancho).

Ejemplo 32

- 35 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-tiofenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona
El compuesto del título (1,6 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,9 g) obtenido del ejemplo 13.

- 40 ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 2,99 (3H, s), 3,13 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,99 (2H, m), 4,21 (2H, m), 4,58 (1H, m), 5,93 (1H, s), 6,95 (2H, m), 7,48 (4H, m), 7,63 (2H, m), 8,41 (1H, s).

Ejemplo 33

- 45 5-(4[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-fluoro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi] bencil)-2,4-tiazolidinadiona
El compuesto del título (1,1 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,2 g) obtenido del ejemplo 14.

- 50 ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 3,08 (3H, s), 3,11 (1H, m), 3,40 (1H, m), 4,08 (2H, m), 4,33 (2H, m), 4,54 (1H, m), 5,96 (1H, s), 6,15 (1H, m), 7,06 (2H, m), 7,17 (5H, m), 7,84 (2H, m), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 34

- 55 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-cloro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi] bencil)-2,4-tiazolidinadiona
El compuesto del título (1,25 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,3 g) obtenido del ejemplo 15.

- 60 ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 2,99 (3H, s), 3,15 (1H, m), 3,40 (1H, m), 4,01 (2H, m), 4,33 (2H, m), 4,56 (1H, m), 5,97 (1H, s), 6,14 (1H, m), 7,05 (2H, m), 7,13 (2H, m), 7,34 (2H, m), 7,87 (2H, m), 8,32 (1H, s).

Ejemplo 35

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-metoxi)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

5 El compuesto del título (1,4 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,5 g) obtenido del ejemplo 16.

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 3,04 (3H, s), 3,13 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,98 (2H, m), 4,17 (2H, m), 4,54 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,19 (1H, s), 6,87 (2H, m), 7,17 (4H, m), 7,45 (2H, m), 8,12 (1H, s),

10

Ejemplo 36

5-(4-[2-(N-metil-N-2-(4-(4-isopropil)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

15 El compuesto del título (1,6 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,7 g) obtenido del ejemplo 17.

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1,33 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,15 (2H, m), 3,47 (1H, m), 3,99 (2H, m), 4,19 (2H, m), 4,59 (1H, m), 6,09 (1H, s), 6,19 (1H, s), 6,88 (2H, m), 7,15 (4H, m), 7,26 (1H, m), 7,41 (1H, m), 8,15 (1H, s).

20

Ejemplo 37

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-tiofenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

25 El compuesto del título (1,7 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,8 g) obtenido del ejemplo 18.

¹H RMN δ (DMSO-d₆): 2,99 (3H, s), 3,15 (1H, m), 3,47 (1H, m), 4,03 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,55 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,21 (1H, s), 6,94 (2H, m), 7,47 (4H, m), 7,62 (2H, m), 7,81 (1H, s), 8,19 (1H, s).

30

Ejemplo 38

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-anilil)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona

35 El compuesto del título (1,0 g) se preparó mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 20 excepto que se empleó el compuesto (1,5 g) obtenido del ejemplo 19.

¹H RMN δ(DMSO-d₆): 3,04(3H, s), 3,18(1H, m), 3,45(1H, m), 4,01(2H, m), 4,28(2H, m), 4,58(1H, m), 5,94(2H, m), 6,48(2H, m), 6,69(3H, m), 7,03(4H, m), 7,99(1H, d), 9,99(1H, s ancho).

40

Experimentos: Medición de las eficacias de los compuestos del ensayo

1) Ensayo de la absorción de la 2-desoxi-D-[2,6-³H]glucosa (en células diferenciadas 3T3-L1)

45 Se inocularon células 3T3-L1 adipocitos indiferenciados, en placas de 24 pocillos y se cultivaron en un incubador con CO₂ a 37°C. Para inducir la diferenciación de los adipocitos indiferenciados, las células se incubaron a continuación en un medio de diferenciación. Después de añadir una cierta concentración de cada uno de los compuestos del ensayo al medio, las células se incubaron de nuevo durante 24 horas. Después de eliminar el medio, las células se lavaron con tampón de fosfato, y se añadió 0,5 nM de insulina en tampón de fosfato a las células lavadas, seguido de incubación durante 40 minutos. A continuación se añadió de nuevo a las células, 0,5 uCi de 2-desoxi-D-[2,6-³H]glucosa por pocillo, y se dejaron en reposo durante 4 minutos. A continuación, las células se lavaron con tampón de fosfato, y se les añadió tampón de lisis celular, de manera que se disolvieran las membranas de las células. La muestra de células se colocó en una solución cóctel de centelleo líquido. Se midió la radiactividad de la muestra mediante un contador de centelleo líquido. En base a los resultados obtenidos, se determinaron las concentraciones de los compuestos del ensayo que dieron por resultado un 50% del máximo aumento de la activación de la insulina, (EC₅₀, nM). Los resultados se muestran en la tabla 1.

55

2) Ensayo de acumulación de triglicéridos (en células 3T3-L1)

60 Se inocularon células adipocitos indiferenciados 3T3-L1 en una placa de 24 pocillos y se cultivaron en un cultivador con CO₂ a 37 °C. Para inducir la diferenciación de los adipocitos indiferenciados, las células se cultivaron a continuación en un medio de diferenciación durante 48 horas. Después de añadir una cierta concentración de cada uno de los compuestos del ensayo al medio de diferenciación, las células se incubaron de nuevo durante 4 días. A continuación, la muestra final de células se colocó en 200 µl de 2-propanol. Se midió la cantidad de triglicéridos en las células, mediante el kit de triglicéridos [YEONGDONG PHARMACEUTICAL CO. LTD., Corea] comercialmente

65

adquirible. En base a los resultados obtenidos se determinó la concentración de los compuestos del ensayo, que dió por resultado un 50% del máximo aumento de la activación de la rosiglitazona (EC_{50} , nM). Los resultados se muestran en la tabla 1.

5 3) Ensayo de citotoxicidad en hepatocitos primarios cultivados de la rata

Hepatocitos aislados de la rata, se inocularon en una placa de 24 pocillos revestidos de colágeno, y se incubaron en un incubador de CO_2 a 37 °C durante 24 horas. A continuación se añadió una cierta concentración de cada uno de los compuestos del ensayo, y las células fueron de nuevo incubadas durante 24 horas. Las células se incubaron a continuación en un medio conteniendo un 0,4% de rojo neutro, durante 4 horas, y se lavaron una vez con tampón de fosfato. Se añadió a las células 0,5 ml de una solución de 1% de ácido acético-50% de etanol, y se dejaron en reposo. Se tomaron 200 μ l de la muestra de las células y se midió la absorbancia a 570 nm. El ensayo de citotoxicidad efectuado sobre los hepatocitos se midió como el 25% de la concentración tóxica (TC_{25} , μ M). A continuación se calculó el índice de seguridad, es decir, el valor TC_{25} en el ensayo de citotoxicidad en hepatocitos / valor EC_{25} en el ensayo de acumulación de triglicéridos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto del ensayo	Absorción de 2-desoxi- glucosa (EC_{50} nM)	Acumulación de triglicéridos (EC_{50} nM)	Citotoxicidad en los hepatocitos (TC_{25} μ M)	Indice de seguridad (TC_{25} nM/ EC_{50} nM)
Ejemplo 24	0,2	0,1	75	750000
Ejemplo 25	0,2	0,11	80	727272
Ejemplo 22	1,8	0,54	74	137037
Ejemplo 23	2,4	0,81	71	87654
Ejemplo 20	7,5	2,7	80	29630
Ejemplo 37	2,8	1,2	95	79167
Ejemplo 34	4,0	1,5	73	48667
Ejemplo 28	5,2	2,1	85	40476
Ejemplo 32	5,9	3,2	89	27813
Ejemplo 38	10,5	5,5	71	12909
Ejemplo 33	8,9	5,6	99	17679
Ejemplo 26	14,4	7,7	95	12338
Ejemplo 30	13,3	6,5	72	11077
Ejemplo 21	12,8	7,5	81	10800
Ejemplo 35	19,3	9,6	96	10000
Ejemplo 31	20,5	12,5	73	5840
Ejemplo 36	20,9	16,3	76	4663
Ejemplo 27	35,5	21,7	78	3594
Ejemplo 19	48,2	20,1	81	4030
Ejemplo 1	58	38	98	2578
Ejemplo 5	45	35	93	2657
Ejemplo 9	55,2	29,9	90	3010
Ejemplo 12	49,5	46,8	85	1816
Rosiglitazona	75,0	47	70	1489

5 Como se desprende de la tabla 1, los compuestos de la presente invención son de 1,3 a 375 veces mayores en lo que se refiere a la absorción de la 2-desoxi-D-[2,6-3H] glucosa por las células 3T3-L1, y de 1,0 a 470 veces mayores en lo que se refiere a la acumulación de triglicéridos, que la rosiglitazona. Además, los compuestos de la presente invención son menores en lo que se refiere a la citotoxicidad a los hepatocitos y de 1,2 a 504 veces mejores en lo que se refiere al índice de seguridad, que la rosiglitazona.

4) Acción disminuidora de la glucosa en sangre y de los lípidos en sangre en ratones con diabetes

10 Se estabularon ratones macho con diabetes (KK/Ay: 10 semanas de edad, grupos de 5 animales) y se les dio libre acceso al agua y para la comida. Los animales recibieron una administración oral diaria de los compuestos de ensayo durante 5 días. Después de la última dosis, se extrajo una muestra de sangre por la vía del seno orbital.

15 El plasma se analizó para determinar el contenido de glucosa en sangre empleando el kit "Glucose E" (YEONGDONG PHARMACEUTICAL CO. LTD., Corea), y para determinar el contenido de triglicéridos, empleando el kit de triglicéridos (YEONGDONG PHARMACEUTICAL CO. LTD., Corea). En base a la gráfica dosis-respuesta para la actividad disminuidora de la glucosa en sangre y de los triglicéridos, ED₂₅ (mg/kg), se calculó la dosis del compuesto del ensayo que reduce la glucosa en sangre y los niveles de triglicéridos en un 25%. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

20

Tabla 2

Compuesto de ensayo	Glucosa en sangre (ED ₂₅)	Triglicéridos (ED ₂₅)
Ejemplo 25	0,15	0,5
Ejemplo 24	0,18	0,6
Ejemplo 20	0,22	1,2
Ejemplo 37	0,22	1,4
Ejemplo 23	0,25	2,2
Ejemplo 22	0,7	3,9
Ejemplo 27	0,8	4,5
Ejemplo 26	0,8	4,3
Ejemplo 33	1,1	6,5
Ejemplo 38	1,5	7,8
Ejemplo 32	1,5	12,3
Ejemplo 28	1,8	16,9
Ejemplo 34	1,9	5,6
Ejemplo 30	2,1	21,2
Ejemplo 35	2,5	9,1
Ejemplo 21	2,6	6,2
Ejemplo 31	3,2	12,6
Ejemplo 36	3,5	14,9
Ejemplo 19	3,8	15,6
Ejemplo 1	4,0	30
Ejemplo 5	4,0	28
Ejemplo 9	4,1	29
Ejemplo 12	4,1	25
Rosiglitazona	4,1	Más de 30

Como se desprende de la Tabla 2, los compuestos de la presente invención tienen de 1,0 a 27 veces mejor actividad para disminuir el azúcar en sangre, y de 1,0 a 60 veces mejor actividad para disminuir los lípidos en sangre, que la rosiglitazona, en ratones con diabetes.

5

Aplicabilidad industrial

10

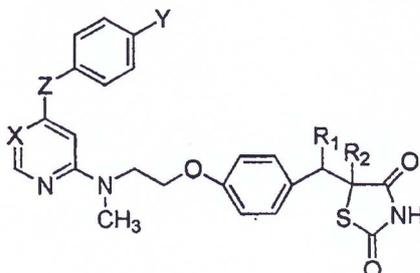
Como resulta evidente de la anterior descripción, el derivado de la tiazolidinadiona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de la presente invención, tienen una potente actividad de disminución del azúcar en sangre y de los lípidos en sangre, y la vida media de la misma está también notablemente prolongada, si se la compara con la rosiglitazona. Además en el derivado de la tiazolidinadiona de la presente invención y la composición farmacéutica que lo contiene, no se encuentra ninguna toxicidad hepática, ni se ha descubierto ningún efecto secundario habitual en este tipo de fármacos del compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de la tiazolidinadiona, representado por la fórmula (1):

Fórmula (1)

5



en donde:

- 10 X representa un átomo de carbono o de nitrógeno; Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un halógeno, o un grupo arilo; Z representa un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre; y R₁ y R₂ cada uno, representan un átomo de hidrógeno, ó R₁ y R₂ juntos forman un enlace, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 15 2. El derivado de la tiazolidinadiona como se ha citado en la reivindicación 1, en donde Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, cloro, flúor, o un grupo fenilo.

- 20 3. El derivado de la tiazolidinadiona como se ha citado en la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo formado por:

- 25 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-anililil)pirimidinil)amino)etoxi] benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-fenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadionae;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 30 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fenil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-tiofenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 35 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-metoxi)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-isopropil)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-fluoro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-cloro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadione;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-tiofenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 40 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-anililil)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-anililil)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 45 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 50 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fenil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-tiofenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;

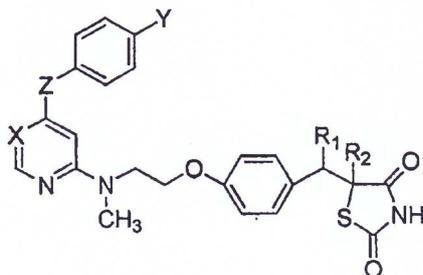
5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-fluoro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-cloro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-metoxi)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-isopropil)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-tiofenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona; y
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-anililil)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona.

4. El derivado de tiazolidinadiona como se ha mencionado en la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo formado por:

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-bencil)-2,4-tiazolidinadiona; y
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-bencil)-2,4-tiazolidinadiona.

5. Un agente terapéutico para la diabetes para administración oral, el cual comprende un componente activo efectivo seleccionado entre un derivado de la tiazolidinadiona, representado por la fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un soporte farmacéuticamente aceptable:

Fórmula (1)



en donde:

X representa un átomo de carbono o de nitrógeno; Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, cloro, flúor o un grupo fenilo; Z representa un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre; y R₁ y R₂ cada uno, representan un átomo de hidrógeno, ó R₁ y R₂ juntos forman un enlace.

6. El agente terapéutico para la diabetes para la administración oral como se ha mencionado en la reivindicación 5, el cual tiene tanto un efecto de disminución del azúcar en sangre como un efecto de disminución de los lípidos en sangre.
7. El agente terapéutico para la diabetes para la administración oral como se ha mencionado en la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, en donde el componente activo efectivo se selecciona del grupo formado por:

5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-anililil)pirimidinil)amino)etoxi] benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-fenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi] benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fenil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-tiofenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-metoxi)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-isopropil)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;

- 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-fluoro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-cloro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]-benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-tiofenoxi)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-anilinil)piridinil)amino)etoxi]benciliden)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-anilinil)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-(4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-etil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fenil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-tiofenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-fluoro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-cloro)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-metoxi)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-(4-isopropil)fenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-tiofenoxi)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona; y
 5-4-[2-(N-metil-N-(2-(4-anilinil)piridinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona.
- 25 **8.** El agente terapéutico para la diabetes para administración oral, como se ha mencionado en la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, en donde el componente activo efectivo se selecciona del grupo formado por:
- 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-fluoro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-cloro)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidinadiona;
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-metoxi)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-bencil)-2,4-tiazolidinadiona; y
 5-4-[2-(N-metil-N-(6-(4-(4-isopropil)fenoxi)pirimidinil)amino)etoxi]-bencil)-2,4-tiazolidinadiona.