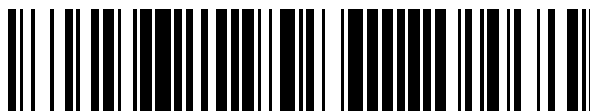


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 697**

51 Int. Cl.:
C07D 213/68 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08792064 .1**
96 Fecha de presentación: **01.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2177512**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Inhibidor de la unión de S1P1**

30 Prioridad:
01.08.2007 JP 2007201274

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.06.2012

73 Titular/es:
**TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.
24-1 TAKATA 3-CHOME TOSHIMA-KU
TOKYO 170-8633, JP**

72 Inventor/es:
**ONO, Naoya;
SHIOZAWA, Fumiyasu;
YABUUCHI, Tetsuya y
KATAKAI, Hironori**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 382 697 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

Inhibidor de la unión de S1P1

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre la unión entre la esfingosina-1-fosfato, que tienen diversas acciones fisiológicas, y su receptor Edg-1 (receptor del gen de diferenciación endotelial de tipo 1, S1P₁), y también se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden estos

10 compuestos como ingredientes activos.

Antecedentes de la técnica

15 La esfingosina-1-fosfato (denominada de aquí en adelante "S1P") es un lípido fisiológicamente activo que se genera cuando los esfingolípidos (tipificados por la esfingomielina) se metabolizan en las células. Se sabe que la S1P tiene una amplia variedad de acciones tales como la inducción de la diferenciación celular, la estimulación del crecimiento celular, el control de la movilidad celular y la inhibición de la apoptosis, y también se sabe que muestra acciones fisiológicas tales como la angiogénesis, la inducción a la bradicardia, la activación de las células inflamatorias y la activación plaquetaria (Documento no de patente 1).

20 Como receptores de la S1P, se han publicado los 5 siguientes subtipos: Edg-1 (S1P₁), Edg-3 (S1P₃), Edg-5 (S1P₂), Edg-6 (S1P₄) y Edg-8 (S1P₅) (Documento no de patente 2).

25 Entre estos subtipos, el Edg-1 (S1P₁) se expresa a un nivel muy elevado en inmunocitos (p.ej., linfocitos T, células dendríticas) y en las células endoteliales vasculares, lo que sugiere que el Edg-1 (S1P₁) contribuye enormemente a la migración de linfocitos T estimulada por S1P (Documento no de patente 3), a la migración de mastocitos (Documento no de patente 4), a la salida de los linfocitos T y B de los órganos linfoides (Documento no de patente 5) y a la angiogénesis (Documento no de patente 6), y está implicado en enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Crohn, el síndrome del intestino irritable, el síndrome de Sjogren, la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso

30 sistémico, así como en otras enfermedades, tales como artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, rechazo tras el trasplante de un órgano, cáncer, retinopatía, psoriasis, osteoartritis, degeneración macular relacionada con la edad, etc.

35 Así pues, los ligandos para Edg-1 (S1P₁) serían eficaces en el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

Los ligandos de Edg-1 (S1P₁) ya conocidos incluyen ciertos tipos de derivados de tiofeno (Documento no de patente 7), derivados de ácido fosfórico, (Documentos de patente 1 y 2, Documentos no de patente 8 y 9) y derivados de tiazolidina (Documento de patente 3), derivados de ácido carboxílico (Documentos de patente 4, 5, 6 y 8, Documentos no de patente 10 y 11), derivados que contienen grupos amino (Documento de patente 7), derivados de pirrol (Documento de patente 9) y derivados de triazol (Documentos de patente 10 y 11).

45 Documento de patente 1: WO2002/18395
Documento de patente 2: JP 2003-137894 A
Documento de patente 3: JP 2002-332278 A
Documento de patente 4: WO2002/092068
Documento de patente 5: WO2003/105771
Documento de patente 6: WO2004/058149
Documento de patente 7: WO2004/103279
Documento de patente 8: WO2005/058848
50 Documento de patente 9: WO2005/123677
Documento de patente 10: WO2006/013948
Documento de patente 11: WO2007/083089
Documento no de patente 1: *J Biol. Chem.* 2004, 279: 20555, *FASEB J* 2002, 16: 625, Proceedings of the Japanese Society for Immunology 2003, 33: 2-J-W30-20-P
55 Documento no de patente 2: *Pharmacol Res* 2003, 47:401
Documento no de patente 3: *FASEB J* 2002, 16:1874
Documento no de patente 4: *J Exp Med* 2004, 199:959
Documento no de patente 5: *Nature* 2004, 427:355
Documento no de patente 6: *J Clin Invest* 2000, 106: 951, *Biocchim Biophys Acta* 2002, 1582:222
60 Documento no de patente 7: *J. Biol Chem* 2004, 279:13839
Documento no de patente 8: *Bioorg Med Chem Lett* 2003, 13:3401
Documento no de patente 9: *J Biol Chem.* 2005; 280:9833
Documento no de patente 10: *J. Med Chem.* 2004, 47:6662
Documento no de patente 11: *J. Med Chem.* 2005, 48:6169
65

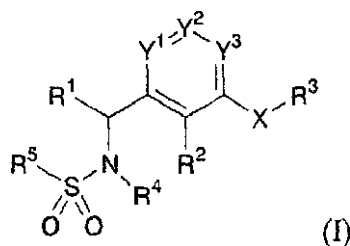
Revelación de la invención**Problemas por resolver mediante la invención**

- 5 El objeto de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que tengan una nueva estructura, que tengan un efecto inhibitor sobre la unión entre la S1P y su receptor Edg-1 (S1P₁) y que sean útiles a efectos farmacéuticos.

Procedimientos para resolver los problemas

- 10 Como resultado de los extensos e intensos esfuerzos realizados para encontrar compuestos que sean ligandos para Edg-1 (S1P₁), los inventores de la presente invención han descubierto que este objeto se consigue mediante un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Este descubrimiento condujo a finalización de la presente invención.
- 15 Más adelante, se ofrecerán realizaciones de un compuesto de fórmula (I) (en lo sucesivo, denominado "el compuesto de la presente invención").
- (1)
- 20 Un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula 1]

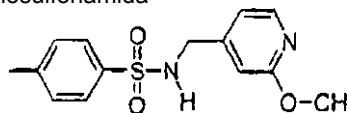


- 25 {en la que Y¹ representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^A, Y² representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^B, Y³ representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^C, R^A, R^B y R^C, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (excluyendo el caso en el que Y¹ es CR^A, Y² es CR^B e Y³ es CR^C),
- 30 X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo representado por la fórmula -SO-, un grupo representado por la fórmula -SO₂- o un grupo representado por la fórmula -NR⁶- (en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆),
- R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo bencilo,
- R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo,
- 35 R³ representa

- (i) un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A [grupo A que consiste en un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆],
- 40 (ii) un grupo cicloalquilo C₃-C₈ o
- (iii) un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo B [grupo B que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆, un grupo alcanoilamino C₁-C₆ y un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆],
- 45

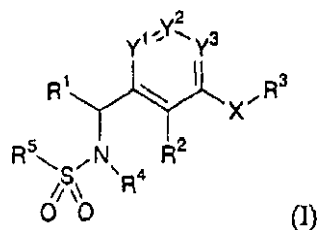
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y
- R⁵ representa un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotienilo o un grupo quinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo C [grupo C que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo trifluorometoxilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo alcanoilo C₂-C₇] o un grupo alquenilo C₂-C₈ que puede estar sustituido con uno o varios grupos fenilo,
- 50 del que se excluyen los siguientes compuestos:
- 55

4-Yodo-N-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)bencenosulfonamida



- 5 (2) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo bencilo.
- (3) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), Y¹ es un átomo de nitrógeno o CH, Y² es CR^B y Y³ es un átomo de nitrógeno o CH.
- 10 (4) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), Y¹ e Y² son cada uno CH e Y³ es un átomo de nitrógeno.
- (5) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), X es un átomo de oxígeno.
- 15 (6) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.
- (7) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.
- 20 (8) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.
- (9) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), R² es un grupo metilo o un grupo etilo.
- 25 (10) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), R⁴ es un átomo de hidrógeno.
- 30 (11) El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), R³ es un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo D [grupo D que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆].
- 35 (12) El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), R³ es un grupo fenilo cuya posición *meta* está sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo E [grupo E que consiste en un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆].
- 40 (13) El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), R⁵ es un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo naftilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotienilo o un grupo quinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo F [grupo F que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo alcanóilo C₂-C₇] o un grupo alquenilo C₂-C₈ que puede estar sustituido con uno o varios grupos fenilo.
- 45 (14) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según (1) anterior, en el que en la fórmula (I), R⁵ es un grupo fenilo sustituido con dos o tres átomos de halógeno o un grupo naftilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno.
- (15) Una preparación farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de (1) a (13) anterior.
- 50 (16)
- 55 (17) Un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; para su uso en un procedimiento de tratamiento médico:

[Fórmula 1]



5 {en la que Y¹ representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^A, Y² representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^B, Y³ representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^C, R^A, R^B y R^C, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (excluyendo el caso en el que Y¹ es CR^A, Y² es CR^B e Y³ es CR^C),
 10 X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo representado por la fórmula -SO-, un grupo representado por la fórmula -SO₂- o un grupo representado por la fórmula -NR⁶- (en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆),
 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo bencilo,
 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, R³ representa

15 (i) un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A [grupo A que consiste en un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆],

20 (ii) un grupo cicloalquilo C₃-C₈ o

(iii) un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo B [grupo B que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino, un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆, un grupo alcanoilamino C₁-C₆ y un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆],

25 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y

R⁵ representa un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotienilo o un grupo quinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo C [grupo C que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo trifluorometoxilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo alcanoil C₂-C₇], o un grupo alquenilo C₂-C₈ que puede estar sustituido con uno o varios grupos fenilo.

30 La preparación farmacéutica según (14) anterior, que es un agente terapéutico para una enfermedad autoinmune tal como la enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, rechazo a un trasplante de órgano, cáncer, retinopatía, psoriasis, osteoartritis o degeneración macular relacionada con la edad.

Ventajas de la invención

40 Se descubrió que los compuestos de la presente invención son potentes ligandos de Edg-1 (S1P₁), como resulta evidente a partir del ejemplo de prueba descrito más adelante.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

45 A continuación, se ilustrará la presente invención detalladamente. Como se usa en la presente memoria, la expresión "excluyendo el caso en el que Y¹ es CR^A, Y² es CR^B e Y³ es CR^C" pretende significar que el anillo aromático que contiene Y¹, Y² e Y³ como sus átomos constituyentes no es un anillo de benceno. Concretamente, significa que al menos uno entre Y¹, Y² e Y³ es un átomo de nitrógeno.

50 La expresión "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

La expresión "grupo alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *n*-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo *terc*-pentilo y un grupo *n*-hexilo.

55 La expresión "grupo cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

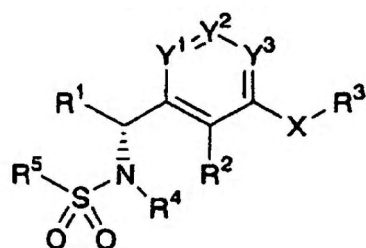
- 5 La expresión “grupo alquenilo C₂-C₈” se refiere a un grupo alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1,3-butadienilo, un grupo 2-metilalilo, un grupo 2-metil-propenilo, un grupo 2-pentenilo y un grupo 3-metil-but-2-enilo.
- 10 La expresión “grupo alcoxilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo butoxilo, un grupo isobutoxilo, un grupo *sec*-butoxilo, un grupo *terc*-butoxilo, un grupo pentiloxilo y un grupo hexiloxilo.
- 15 La expresión “grupo alquilsulfonilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo propan-2-sulfonilo y un grupo hexanosulfonilo.
- 20 La expresión “grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆” se refiere a un grupo compuesto por un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ según lo definido anteriormente y un grupo amino unido al mismo. Los ejemplos incluyen un grupo metanosulfonilamino, un grupo etanosulfonilamino, un grupo propan-2-sulfonilamino y un grupo hexanosulfonilamino.
- 25 La expresión “grupo alcanoiló C₂-C₇” se refiere a un grupo alcanoiló lineal o ramificado que contiene de 2 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo acetilo, un grupo propanoiló, un grupo butanoiló y un grupo hexanoiló.
- La expresión “grupo alcanoiló C₁-C₆” se refiere a un grupo alcanoiló lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propanoiló y un grupo butanoiló.
- 30 La expresión “grupo alcanoilamino C₁-C₆” se refiere a un grupo compuesto por un grupo alcanoiló C₁-C₆ según lo definido anteriormente y un grupo amino unido al mismo. Los ejemplos incluyen un grupo formilamino, un grupo acetilamino, un grupo propanoilamino y un grupo butanoilamino.
- La expresión “grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆” pretende incluir, por ejemplo, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo isopropilamino, un grupo hexilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo diisopropilamino y un grupo dihexilamino.
- 35 La expresión “grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆” se refiere a un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos lineales o ramificados que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo piperazino, un grupo metilpiperazino y un grupo isopropilpiperazino.
- 40 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal con un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, amonio o alquilamonio, o una sal con un ácido mineral o un ácido orgánico. Los ejemplos incluyen una sal sodio, una sal potasio, una sal calcio, un sal amonio, un sal aluminio, una sal trietilamonio, una sal acetato, una sal propionato, una sal butirato, una sal formiato, una sal trifluoroacetato, una sal maleato, una sal tartrato, una sal citrato, una sal estearato, una sal succinato, una sal etilsuccinato, una sal lactobionato, una sal gluconato, una sal glucoheptato, una sal benzoato, una sal metanosulfonato, una sal etanosulfonato, una sal 2-hidroxi-etanosulfonato, una sal benzenosulfonato, una sal paratoluenosulfonato, una sal lauril sulfato, una sal malato, una sal aspartato, una sal glutamato, una sal adipato, una sal con cisteína, una sal con *N*-acetilcisteína, una sal clorhidrato, una sal bromhidrato, una sal fosfato, una sal sulfato, una sal yodhidrato, una sal nicotinato, una sal oxalato, una sal picrato, una sal tiocianato, una sal undecanoato, una sal con un polímero de acrilato y una sal con un polímero de carboxivinilo.
- 45 Los compuestos de la presente invención pueden tener estereoisómeros entre los que se incluyen isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos. Todos estos estereoisómeros y sus mezclas también pertenecen al ámbito de la presente invención. Algunos de los compuestos y los compuestos intermedios de la presente invención también pueden existir, p. ej., como tautómeros de cetoenol.
- 50 Las realizaciones preferidas del compuesto de la presente invención se ofrecen abajo.
- 55 Y¹ es, preferentemente, un átomo de nitrógeno o CH, Y² es, preferentemente, CR^B e Y³ es, preferentemente, un átomo de nitrógeno o CH. Más preferentemente, Y¹ e Y² son cada uno CH e Y³ es un átomo de nitrógeno.
- Un ejemplo preferido de X es un átomo de oxígeno.
- 60 Un ejemplo preferido de R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆. Se prefiere más un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, e incluso más, se prefiere un grupo metilo.
- Un ejemplo preferido de R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆. Se prefiere más un grupo metilo o un grupo etilo, e incluso más, se prefiere un grupo etilo.
- 65 Un ejemplo preferido de R⁴ es un átomo de hidrógeno.

Un ejemplo preferido de R^3 es un grupo fenilo cuya posición *meta* está sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo E [grupo E que consiste en un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos C_1-C_6 , un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C_1-C_6]. Se prefiere más un grupo 3-(4-metilpiperazin)fenilo o un grupo 3-morfolinofenilo.

5 Un ejemplo preferido de R^5 es un grupo fenilo sustituido con dos o tres átomos de halógeno, o un grupo naftilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno. Se prefiere más un grupo 3,4-diclorofenilo, un grupo 2,3,4-triclorofenilo o un grupo 5-cloro-2-naftilo.

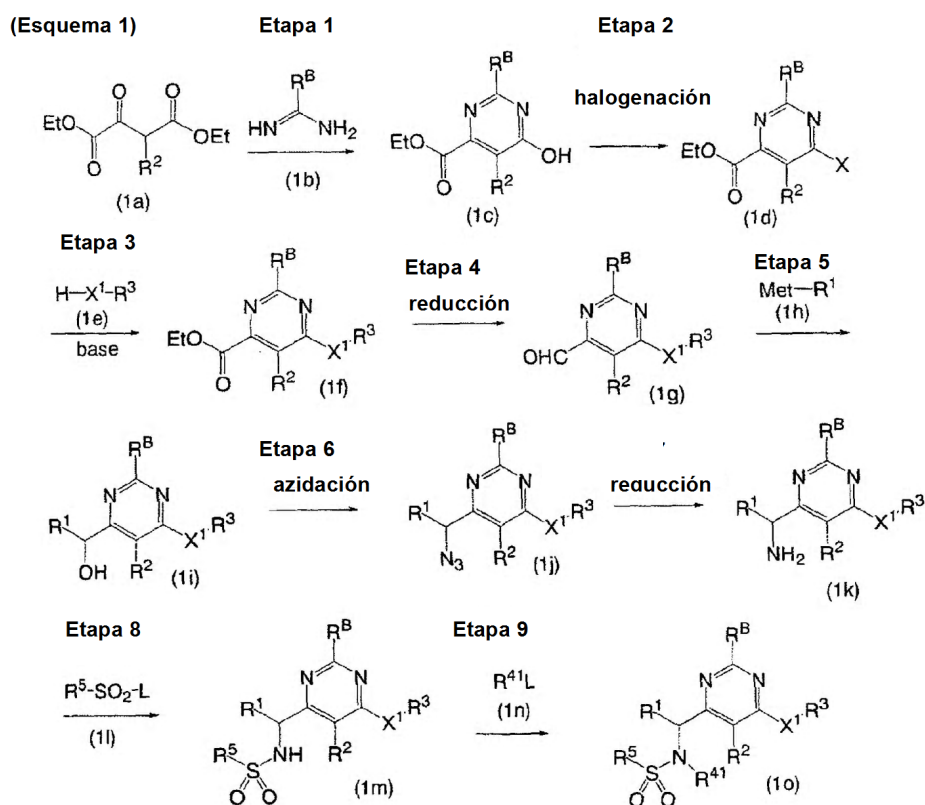
10 Las formas ópticamente activas preferidas de los compuestos de la presente invención son aquellas que tienen la siguiente estructura.

[Fórmula 2]



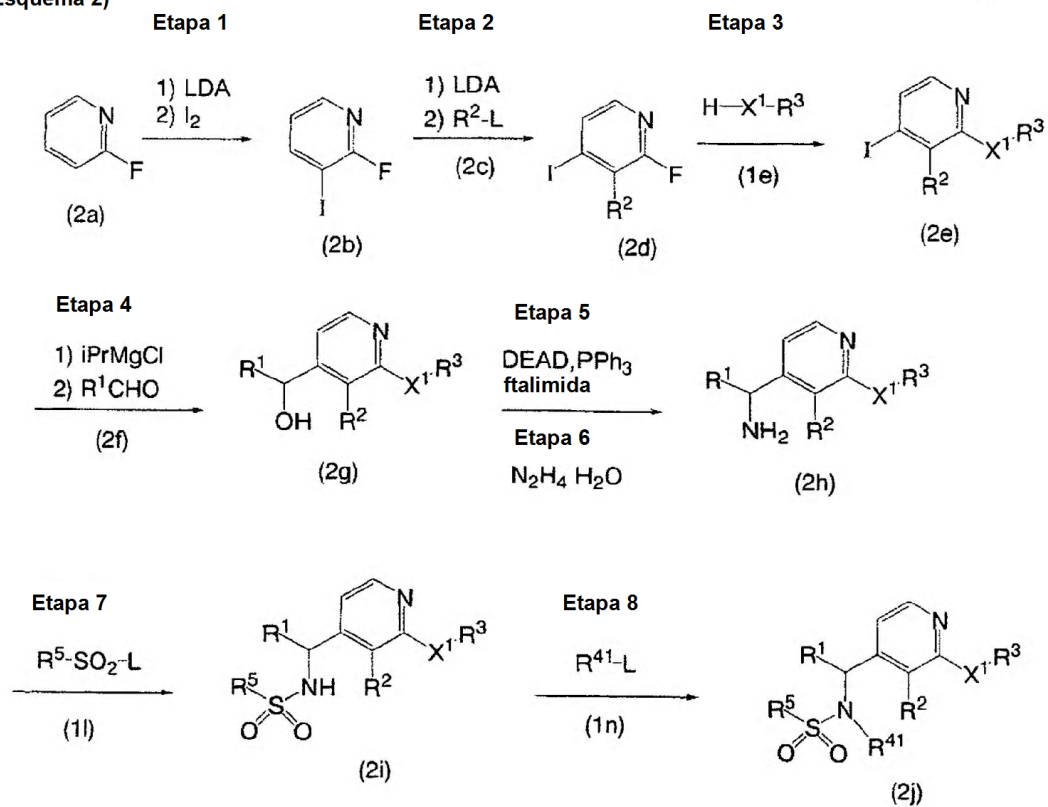
Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante los procedimientos mostrados más adelante o por medio del ejemplo.

15 [Fórmula 3]



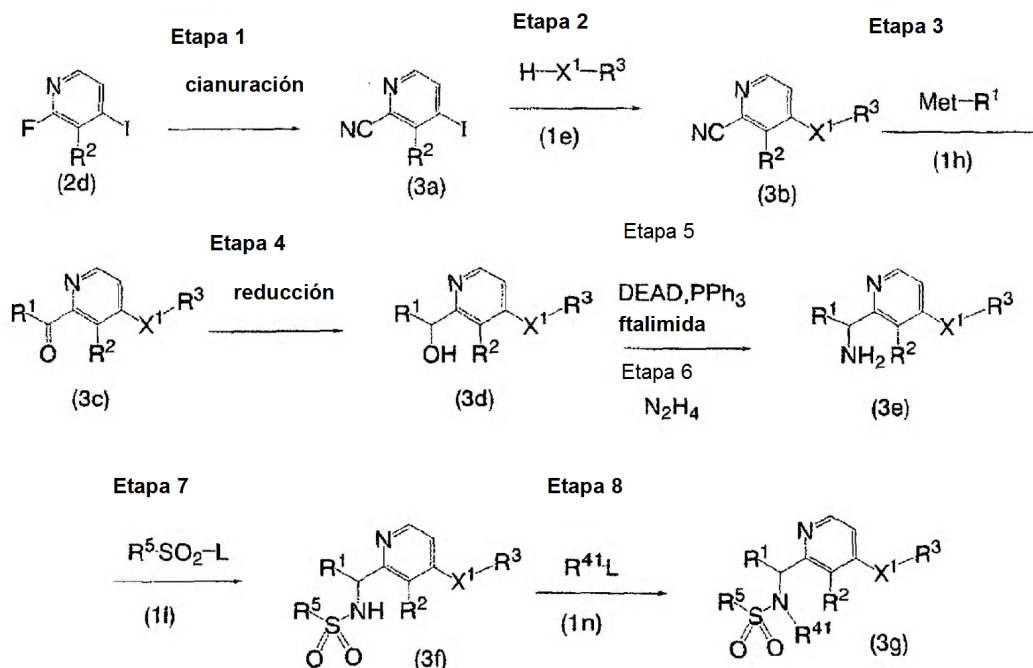
[Fórmula 4]

(Esquema 2)



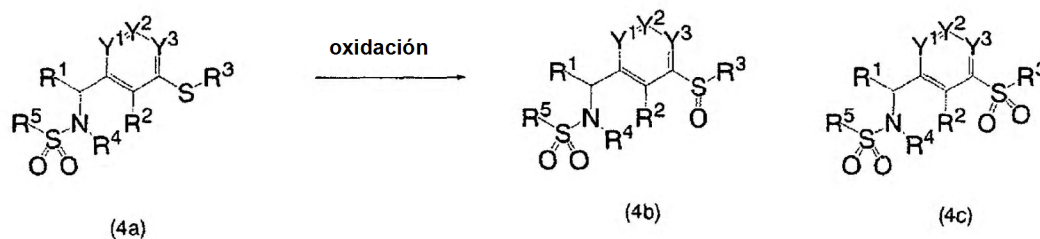
[Fórmula 5]

(Esquema 3)



5 [Fórmula 6]

(Esquema 4)



- 10 En las etapas anteriores, Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^B , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X son como se definen anteriormente, R^{41} es igual a lo definido para R^4 , excluyendo un átomo de hidrógeno, X^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo representado por la fórmula $-\text{NR}^6$ (en la que R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), Met representa un metal común o un complejo entre el metal común y su ligando, tal como un átomo de halógeno, etc. (p.ej., Li , Na , MgCl , MgBr) y L representa un grupo saliente (grupo saliente que puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo acetiloxilo, un grupo metanosulfoniloxilo o un grupo *p*-toluenosulfoniloxilo).
- 15

Esquema 1

- 20 Etapa 1: se puede hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1a) con un compuesto representado por la fórmula (1b), obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (1c).

- 25 Etapa 2: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1c) con un agente de halogenación, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (1d). Los ejemplos de agente de halogenación incluyen POCl_3 , PCl_5 y SOCl_2 . La cantidad de agente de halogenación que se usará será generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferentemente, de 5 a 10 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (1c). Cuando se necesita un disolvente, se puede usar cualquier disolvente siempre y cuando sea inerte a la reacción, incluyendo disolventes halogenados (p.ej., CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2), DMF , DMA , NMP , DMPU , HMPA , DMSO o sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción varía de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente, de la temperatura

ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 1 a 12 horas.

5 Etapa 3: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1d) con un compuesto representado por la fórmula (1e) en presencia de una base con o sin un disolvente, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (1f). La cantidad de compuesto (1e) que se usará será generalmente de 1 a 5 equivalentes, preferentemente, de 1 a 3 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (1d). Los ejemplos de una base incluyen sales de metales alcalinos (p.ej., Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, NaOH, NaH, NaNH₂, *t*-BuOK, *t*-BuONa), aminas (p.ej., Et₃N, *i*Pr₂NEt, *i*Pr₂NH, pirrolidina, piperidina), AcONa y AcOK. La cantidad de la base que se usará será
10 generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferentemente, de 1 a 3 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (1d). La temperatura de reacción varía de 0°C a 300°C, y la reacción se puede realizar, p. ej., bajo una presión normal, bajo una presión elevada o bajo una radiación de microondas. Los ejemplos de un disolvente de reacción disponible para su uso incluyen éteres (p.ej., dioxano, THF, Et₂O), DMF, DMA, NMP, DMPU, HMPA, DMSO o sus disolventes mixtos. Si es necesario, se añade un aditivo. Los ejemplos de aditivos incluyen sales metálicas (p. ej., CuI, CuCl) o polvo de cobre. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 1 a 12 horas.

20 Etapa 4: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1f) con un agente reductor, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (1g). Los ejemplos de agente reductor incluyen NaBH₄, KBH₄, LiB(H)Et₃, LiB(sec-Bu)₃H, (*i*-Bu)₂AlH, AlH(O-*t*-Bu)₃, LiAlH₄, LiAl(O-*t*-Bu)₃ y NaH₂Al(OCH₂CH₂OCH₃). La cantidad del agente reductor es de 0,5 a 5 equivalentes, preferentemente, de 0,5 a 1,2 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (1f). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso incluyen éteres (p. ej., dioxano, THF, dietiléter), hexano, benceno, tolueno o sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferentemente, de -78°C a 0°C. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 30 minutos a 4 horas.

30 Etapa 5: se puede hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1g) con un compuesto representado por la fórmula (1h), obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (1i). La cantidad del compuesto representado por la fórmula (1h) que se usará será generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferentemente, de 1,1 a 1,5 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (1g). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso incluyen éteres (p.ej., dioxano, THF, Et₂O) o sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferentemente, de -30°C a 0°C. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 30 minutos a 24 horas.

35 Etapa 6: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1i) con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, anhídrido de triflato o similar en un disolvente y, si es necesario, en presencia de una base tal como piridina o trietilamina, seguida de la reacción con un agente de azidación (p. ej., NaN₃, LiN₃, Zn(N₃)₂) o, alternativamente, se puede tratar directamente con azodicarboxilato de dietilo (DEAD)/PPh₃/NH₃, difenilfosforilazida (DPPA)/1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), Zn(N₃)₂/2-piridina o similar, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (1j). Los ejemplos de un disolvente incluyen éteres (p.ej., dioxano, THF), disolventes halogenados (p. ej., CH₃CN, CCl₄, CHCl₃, CH₂OI₂) o benceno y tolueno.

45 Etapa 7: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1j) con un agente reductor en un disolvente y, si es necesario, en presencia de un catalizador (p.ej., Pd/C, Pd(OH)₂/C, PtO₂), obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (1k). Los ejemplos de un agente reductor incluyen hidrógeno, formiato de amonio, hidrazina, PPh₃ y Mg. Los ejemplos de un disolvente incluyen éteres (p.ej., dioxano, THF, Et₂O), alcoholes (p.ej., MeOH, EtOH) y AcOEt.

50 Etapa 8: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1k) con un compuesto representado por la fórmula (1l) en presencia de una base con o sin un disolvente, seguida por la formación de una sal según sea necesario, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (1m) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La cantidad del compuesto representado por la fórmula (1l) que se usará será generalmente de 1 a 5 equivalentes, preferentemente, de 1 a 1,2 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (1k). Los ejemplos de una base disponible para su uso incluyen hidróxidos de metales alcalinos (p.ej., NaOH, KOH), sales de metales alcalinos (p.ej., NaHCO₃, K₂CO₃) y aminas (p.ej., Et₃N, *i*Pr₂NEt, *i*Pr₂NH). La cantidad de la base es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferentemente, de 1,0 a 3,0 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (1k). La temperatura de reacción varía de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente, de 0°C a la temperatura ambiente. Cuando se necesita un disolvente, se puede usar cualquier disolvente, siempre y cuando sea inerte a la reacción, incluyendo disolventes halogenados (p.ej., CHCl₃, CH₂Cl₂), éteres (dioxano, THF, Et₂O) o sus disolventes mixtos. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 30 minutos a 24 horas.

65 Etapa 9: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1m) con un compuesto representado por la fórmula (1n) en presencia de una base con o sin un disolvente, seguida de la formación de una sal según sea necesario, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (1o) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La cantidad del compuesto representado por la fórmula (1n) que se usará es de 1 a 10 equivalentes,

preferentemente, de 1,1 a 1,5 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (1m). Los ejemplos de una base disponible para su uso incluyen hidróxidos de metales alcalinos (p.ej., NaOH, KOH), sales de metales alcalinos (p.ej., NaHCO₃, K₂CO₃) y aminas (p.ej., Et₃N, iPr₂NEt, iPr₂NH). La cantidad de la base es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferentemente, de 1,0 a 3,0 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (1m). La temperatura de reacción varía de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente, de 0°C a la temperatura ambiente. Cuando se necesita un disolvente, se puede usar cualquier disolvente siempre y cuando sea inerte a la reacción, incluyendo agua, éteres (p.ej., dioxano, THF, Et₂O), DMF, DMA, NMP, DMPU, HMPA, DMSO o sus disolventes mixtos. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 30 minutos a 24 horas.

Esquema 2

Etapas 1 y 2: se puede hacer reaccionar 2-fluoropiridina con LDA y luego con yodo, y se puede hacer reaccionar la 2-fluoro-3-yodo-piridina resultante con LDA y luego con un compuesto representado por la fórmula (2c), obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (2d) (*J. Org. Chem.*, 1993, 58, 7832-7838).

Etapa 3: partiendo del compuesto representado por la fórmula (2d) y el compuesto representado por la fórmula (1e), se puede repetir el mismo procedimiento mostrado en la Etapa 3 del Esquema 1, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (2e).

Etapa 4: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (2e) con una base y luego con un compuesto representado por la fórmula (2f), obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (2g). Los ejemplos de bases incluyen iPrMgCl, *n*-BuLi y LDA. La cantidad de la base que se usará es de 1 a 10 equivalentes, preferentemente, de 1,1 a 1,5 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (2e). La cantidad del compuesto representado por la fórmula (2f) que se usará es de 1 a 10 equivalentes, preferentemente, de 2 a 3 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (2e). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso incluyen éteres (p.ej., dioxano, THF, Et₂O) o sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferentemente, de -78°C a -30°C. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 30 minutos a 24 horas.

Etapa 5 y 6: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (2g) con ftalamida en presencia de DEAD y PPh₃, y se puede hacer reaccionar el compuesto resultante con hidrazina, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (2h). Alternativamente, también se puede usar el mismo procedimiento mostrado en las Etapas 6 y 7 del Esquema 1, obteniéndose el compuesto representado por la fórmula (2h) a partir del compuesto representado por la fórmula (2g).

Etapa 7: partiendo del compuesto representado por la fórmula (2h) y el compuesto representado por la fórmula (11), se puede repetir el mismo procedimiento mostrado en la Etapa 8 del Esquema 1, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (2i).

Etapa 8: partiendo del compuesto representado por la fórmula (2i) y el compuesto representado por la fórmula (1n), se puede repetir el mismo procedimiento mostrado en la Etapa 9 del Esquema 1, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (2j).

Esquema 3

Etapa 1: Se puede cianurar el compuesto representado por la fórmula (2d) obtenido en las Etapas 1 y 2 del Esquema 3, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (3a). Los ejemplos de agente de cianuración incluyen NaCN, KCN y CuCN. Los ejemplos de disolvente disponible para su uso incluyen DMF, DMA, NMP, DMPU, HMPA, DMSO o sus disolventes mixtos. Si es necesario, se añade un aditivo. Los ejemplos de aditivos incluyen éteres de corona (p. ej., 15-corona-5-éter, 18-corona-6-éter) y catalizadores de transferencia de fase (p.ej., nBu₄NOH).

Etapa 2: partiendo del compuesto representado por la fórmula (3a) y el compuesto representado por la fórmula (1e), se puede repetir el mismo procedimiento mostrado en la Etapa 3 del Esquema 1, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (3b).

Etapa 3: partiendo del compuesto representado por la fórmula (3b) y el compuesto representado por la fórmula (1h), se puede obtener un compuesto representado por la fórmula (3c). La cantidad del compuesto representado por la fórmula (1h) que se usará es de 1 a 10 equivalentes, preferentemente, de 3 a 5 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (3b). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso incluyen éteres (p.ej., dioxano, THF, Et₂O) o sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción varía de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente, de 0°C a la temperatura ambiente. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 30 minutos a 24 horas.

Etapa 4: se puede hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (3c) con un agente reductor en un disolvente, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (3d). Los ejemplos de agente reductor incluyen

NaBH₄, KBH₄, LiB(sec-Bu)₃H, (*i*-Bu)₂AlH y LiAlH₄. La cantidad del agente reductor es de 0,5 a 5 equivalentes, preferentemente, de 0,5 a 1,2 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (3c). Los ejemplos de un disolvente incluyen éteres (p.ej., dioxano, THF, Et₂O), alcoholes (p.ej., MeOH, EtOH). La temperatura de reacción varía de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente, de 0°C a la temperatura ambiente. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 30 minutos a 2 horas.

Etapas 5 y 6: partiendo del compuesto representado por la fórmula (3d), se puede repetir el mismo procedimiento mostrado en las Etapas 5 y 6 del Esquema 2, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (3e).

Etapa 7: partiendo del compuesto representado por la fórmula (3e) y el compuesto representado por la fórmula (11), se puede repetir el mismo procedimiento mostrado en la Etapa 8 del Esquema 1, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (3f).

Etapa 8: partiendo del compuesto representado por la fórmula (3f) y el compuesto representado por la fórmula (1n), se puede repetir el mismo procedimiento mostrado en la Etapa 9 del Esquema 1, obteniéndose un compuesto representado por la fórmula (3g).

Esquema 4

Se puede hacer reaccionar un compuesto obtenido como se muestra en los Esquemas 1 a 3, en el que X¹ es un átomo de azufre, i.e., un compuesto representado por la fórmula (4a), con un agente oxidante, seguido de la formación de una sal según sea necesario, obteniéndose compuestos representados por las fórmulas (4b) y (4c) o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de agente oxidante disponible para su uso incluyen perácidos orgánicos (p.ej., ácido *m*-cloroperbenzoico, monoperftalato de magnesio hexahidratado, ácido peracético, ácido perfórmico), peróxidos inorgánicos y orgánicos (p. ej., peróxido de hidrógeno, aducto de peróxido de hidrógeno de urea/anhidrido ftálico, hidroperóxido de *terc*-butilo, hidroperóxido de cumeno), peryodato de sodio, Oxone®, *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, cloramina-T, hipoclorito de *terc*-butilo, diacetato de yodobenceno y complejo de adición de bromo-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano. La cantidad del agente oxidante que se usará es de 1 a 10 equivalentes, preferentemente, de 1 a 3 equivalentes del compuesto representado por la fórmula (4a). Cuando se necesite un disolvente, se puede usar cualquier disolvente, siempre y cuando sea inerte a la reacción, incluyendo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo. La temperatura de reacción varía de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente, de 0°C a 40°C. Aunque la duración de la reacción variará en función de la temperatura de reacción y/o del compuesto inicial, es generalmente de 30 minutos a 24 horas.

En las rutas de síntesis mostradas en los esquemas anteriores, también se puede modificar la secuencia de las etapas según proceda para sintetizar los compuestos de la presente invención.

Para su uso como preparaciones farmacéuticas, los compuestos de la presente invención se pueden complementar con excipientes comúnmente usados, extendedores, ajustadores del pH, solubilizadores, etcétera, y luego formularlos usando técnicas estándar en comprimidos, gránulos, píldoras, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, inyecciones, etc. Las preparaciones farmacéuticas así obtenidas se pueden administrar como formulaciones orales o parenterales.

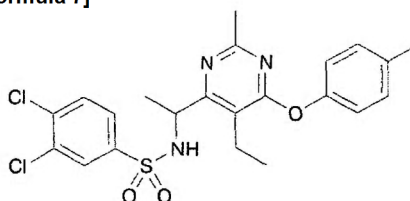
Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a pacientes adultos en cantidades de 1 a 1.000 mg al día como una sola dosis o en dosis divididas. Estas dosis se pueden aumentar o disminuir según proceda según el tipo de enfermedad, la edad, el peso corporal y el síntoma del paciente, etc.

La presente invención se describirá más detalladamente mediante los siguientes ejemplos y el ejemplo de prueba.

Ejemplo 1

3,4-Dicloro-*N*-[1-(5-etil-2-metil-6-*p*-toluiloxi-pirimidin-4-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 1)

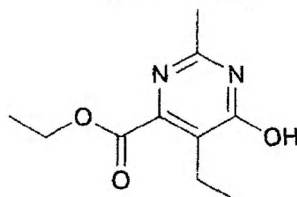
[Fórmula 7]



55

Étiléster de ácido 5-etil-6-hidroxi-2-metil-pirimidin-4-carboxílico

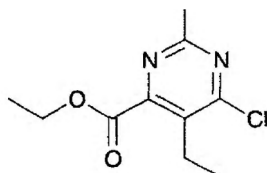
[Fórmula 8]



- 5 (1) Bajo una atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución de NaOEt a partir de Na (1,63 g), y se añadió EtOH (30 ml) en gotas a clorhidrato de acetamida (6,69 g) en EtOH (50 ml). Se filtraron los materiales insolubles y se añadió el filtrado a dietiléster de ácido 2-etil-3-oxo-succínico (15,3 g). Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 21 horas y luego se evaporó para eliminar el disolvente, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo OH, AcOEt/hexano = 0% al 25%), dando el compuesto del título (3,71 g, sólido naranja).
- 10 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,39 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2H).

Etiléster de ácido 6-cloro-5-etil-2-metil-pirimidin-4-carboxílico

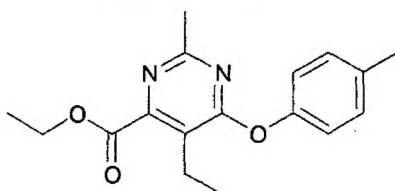
[Fórmula 9]



- 15 (2) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(1) (1,42 g) en 1,2-dicloroetano (3 ml), se añadió POCl₃ (3,2 ml) y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se neutralizó con NaOH (2,0M en agua) y se extrajo con CHCl₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo OH, AcOEt/hexano = 0% al 25%), dando el compuesto del título (1,11 g, aceite incoloro).
- 20 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,16 (t, J = 7,5 Hz 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,72 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2H).

25 Etiléster de ácido 5-etil-2-metil-6-p-toluiloxi-pirimidin-4-carboxílico

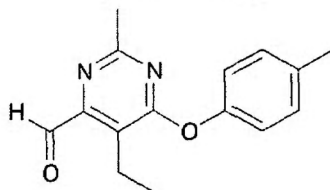
[Fórmula 10]



- 30 (3) A una solución de 4-cresol (1,02 ml) en DMF (20 ml), se añadió NaH (388 mg, 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, tras lo que se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(2) (1,11 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos más. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo NH, AcOEt/hexano = 0% al 25%), dando el compuesto del título (1,06 g, aceite incoloro).
- 35 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,83 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,47 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H).

40 5-Etil-2-metil-6-p-toluiloxi-pirimidin-4-carbaldehído

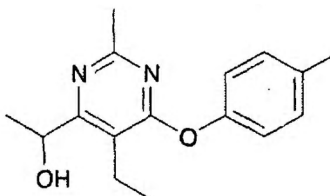
[Fórmula 11]



- (4) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(3) (552 mg) en tolueno (10 ml), se añadió DiBAL-H (2,76 ml, 1,0M en tolueno) a -78°C y se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas, tras lo que se añadió DiBAL-H (2,76 ml, 1,0M en tolueno), y se agitó a la misma temperatura durante 1,0 horas más. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl (2,0M en agua) y se extrajo con CHCl₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo OH, AcOEt/hexano = 0% al 25%), dando el compuesto del título (443 mg, sólido incoloro).
- 5
- 10 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,11 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 10,10 (s, 1H)

1-(5-Etil-2-metil-6-p-toluidoxi-pirimidin-4-il)-etanol

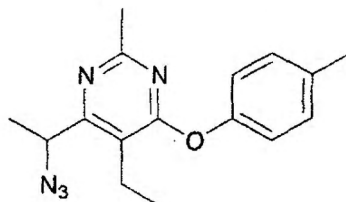
[Fórmula 12]



- 15
- (5) A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(4) (443 mg) en Et₂O (10 ml), se añadió MeMgBr (0,75 ml, 3,0 mmol, en Et₂O) a -30°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a 0°C durante 1 hora, se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo OH, AcOEt/hexano = 0% al 25%), dando el compuesto del título (422 mg, sólido incoloro).
- 20
- RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,58-2,73 (m, 2H), 4,55-4,62 (m, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H).
- 25

4-(1-Azidoetil)-5-etil-2-metil-6-p-toluidoxi-pirimidina

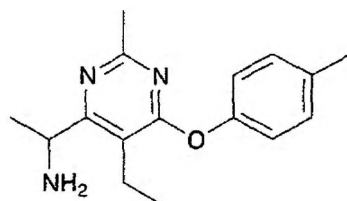
[Fórmula 13]



- 30
- (6) A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(5) (422 mg) en tolueno (10 ml), se añadieron difenilfosforilazida (DPPA) (0,50 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (0,70 ml) y se agitó a 50°C durante 7,5 horas. A esta mezcla, se añadieron más DPPA (0,50 ml) y DBU (0,35 ml), y se agitó durante una noche a 60°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice de tipo NH, AcOEt/hexano = 0% al 10%), dando el compuesto del título (370 mg, aceite incoloro).
- 35
- RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (m, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,68-2,81 (m, 2H), 4,67 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H).

40 1-(5-Etil-2-metil-6-p-toluidoxi-pirimidin-4-il)-etilamina

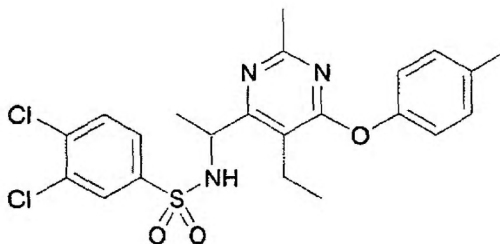
[Fórmula 14]



- (7) Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 1 atm) a temperatura ambiente durante 1,5 horas una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(6) (370 mg) y paladio soportado sobre carbono activado (100 mg, Pd al 10% en peso) en AcOEt (10 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado, dando el compuesto del título (330 mg, sólido incoloro).
 RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,65-2,79 (m, 2H), 4,32 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 2H).

- 10 3,4-Dicloro-N-[1-(5-etil-2-metil-6-p-toluidoxi-pirimidin-4-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 1)

[Fórmula 15]

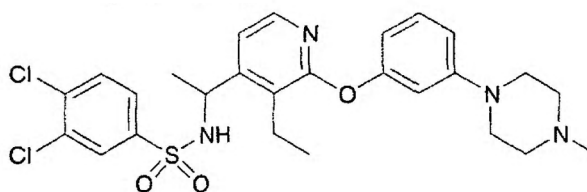


- (8) A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(7) (126 mg) en THF (3,0 ml), se añadieron Et_3N (0,20 ml) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (171 mg) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2 de tipo NH, AcOEt/hexano = 50%), seguida de una recristalización (AcOEt/Hexano), dando el compuesto del título (Compuesto 1) (177 mg, polvo incoloro).
 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,53-2,70 (m, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 8,55 (sa, 1H).

Ejemplo 2

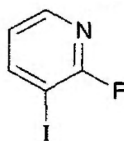
- 25 334-Dicloro-N-(1-{3-etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-4-il}-etil)-bencenosulfonamida (Compuesto 3)

[Fórmula 16]



2-Fluoro-3-yodo-piridina

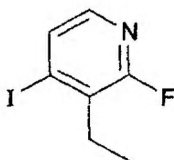
[Fórmula 17]



- 5 (1) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución preparada mediante la adición diisopropilamida de litio (54,1 ml, 2M en heptano/THF/etilbenceno) a THF (100 ml), se añadió una solución de 2-fluoropiridina (10,503 g) en THF (10 ml) en gotas a -78°C y se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de yodo (13,728 g) en THF (10 ml) en gotas y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Tras la adición de agua (5 ml), se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y luego se extrajo con éter. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ ácido de tipo OH, AcOEt/hexano = 9%), dando el compuesto del título (8,94 g, aceite amarillo claro).
- 10 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,93-7,00 (m, 1H), 8,13-8,22 (m, 2H).

15 3-Etil-2-fluoro-4-yodo-piridina

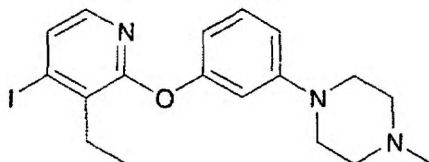
[Fórmula 18]



- 20 (2) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución preparada mediante la adición diisopropilamida de litio (15,0 ml, 2M en heptano/THF/etilbenceno) a THF (30 ml), se añadió una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo 2-(1) (6,68 g) en THF (10 ml) en gotas a -78°C, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de etilyoduro (4,67 g) en THF (10 ml) en gotas y se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Tras la adición de agua (5 ml), se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y luego se extrajo con éter. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ ácido de tipo OH, AcOEt/hexano = 9% al 18%), dando el compuesto del título (2,554 g, aceite amarillo).
- 25 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,83 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 53 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

30 1-[3-(3-Etil-4-yodo-piridin-2-iloxi)-fenil]-4-metil-piperazina

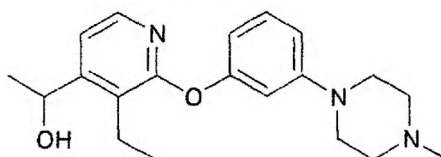
[Fórmula 19]



- 35 (3) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenol (505 mg) en DMF (5 ml), se añadió hidruro de sodio (115 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(2) (549 mg) y se agitó a 130°C durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción y luego se concentró y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo NH, AcOEt/hexano = 50%), dando el compuesto del título (882 mg, sólido amarillo claro).
- 40 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,57 (m, 4H), 2,87-2,98 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 7,9; 2,2 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,9; 2,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H)

1-{3-Etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-*p*-henoxi]-piridin-4-il]-etil}-etanol

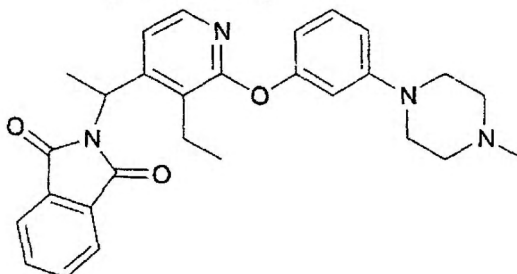
[Fórmula 20]



- 5 (4) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(3) (665 mg) en THF (2 ml), se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,4 ml, 1M en THF) a -50°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadió acetaldehído (208 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo con THF-éter. Tras secar sobre Na₂SO₄ y filtrar, se destiló el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo NH, MeOH/CHCl₃ = 0% al 5%), dando el compuesto del título (308 mg, aceite amarillo claro).
- 10 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,52-2,57 (m, 4H), 2,68-2,82 (m, 2H), 3,19-3,24 (m, 4H), 5,18 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,0; 2,2 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0; 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

15 2-(1-{3-Etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-4-il]-etil}-isoindol-1,3-diona

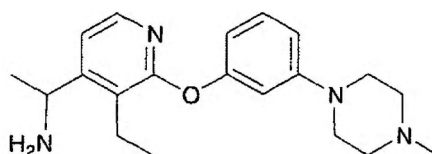
[Fórmula 21]



- 20 (5) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(4) (201 mg), trifetilfosfina (232 mg) y ftalimida (113 mg) en THF (10 ml), se añadió azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 113 mg, 40% en tolueno) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ ácido de tipo OH, MeOH/CHCl₃ = 0% al 9%), dando el compuesto del título (227 mg, sólido amarillo claro).
- 25 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,51-2,56 (m, 4H), 3,18-3,23 (m, 4H), 5,77 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,9; 2,2 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,9; 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 4H), 7,79-7,86 (m, 4H), 8,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

1-{3-Etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxil-piridin-4-il]-etil}amina

[Fórmula 22]

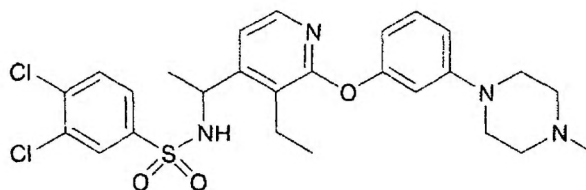


- 30 (6) A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(5) (227 mg) en etanol (5 ml), se añadió hidrazina monohidratada (72 mg) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró y luego se concentró. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo NH, MeOH/CHCl₃ = 0% al 9%), dando el compuesto del título (146 mg, aceite amarillo claro).
- 35 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,57 (m, 4H), 2,70-2,89 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 4H), 4,44 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,0; 2,2 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0; 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

40 3,4-Dicloro-N-(1-{3-etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-4-il]-etil}-bencenosulfonamida

(Compuesto 3)

[Fórmula 23]

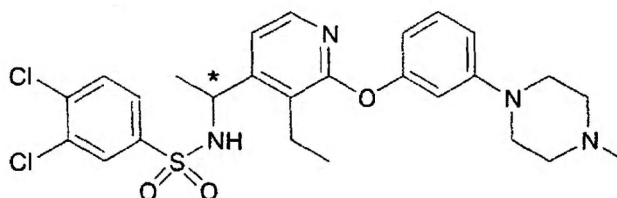


- 5 (7) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(6) (146 mg) en THF (3 ml), se añadieron cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (116 mg) y trietilamina (65 mg) a 0°C, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción y luego se concentró. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo NH, MeOH; CHCl₃ = 0% al 5%), seguida de una recristalización (AcOEt- hexano), dando el compuesto del título (Compuesto 3) (122 mg, polvo incoloro).
- 10 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,53-2,59 (m, 4H), 2,66-2,79 (m, 2H), 3,21-3,26 (m, 4H), 4,90 (quint, J = 7,5 Hz, 1H), 5,04 (sa, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,1; 2,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,9; 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,1; 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,3; 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

15 Ejemplo 3

*3,4-Dicloro-N-(1-(3-etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxil-piridin-4-il]-etil)-bencenosulfonamida
(Compuestos 28 y 29)

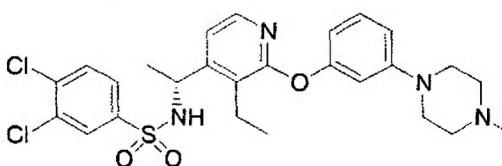
[Fórmula 24]



- 20 Se resolvió ópticamente el compuesto obtenido en el Ejemplo 2 (100 mg) sobre una columna de resolución óptica (columna: CHIRALPAK AD [Daicel Chemical Industries, Ltd., Japón], 2 cm de diámetro x 25 cm de longitud; eluyente: *i*-PrOH/hexano = 10%, caudal: 6,0 ml/min), dando el compuesto del título (Compuesto 28) [forma (*R*), 11 mg, polvo incoloro, cuya configuración se determinó mediante análisis estructural de rayos X] y otro compuesto del título (Compuesto 29) [forma (*S*), 12 mg, polvo incoloro, cuya configuración se determinó mediante análisis estructural de rayos X].

30 (*R*)-3,4-Dicloro-N-(1-(3-etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxil]-piridin-4-il)-etil)-bencenosulfonamida
(Compuesto 28)

[Fórmula 25]



- 35 Tiempo de retención: 23,0 min (columna: CHIRALPAK AD [Daicel Chemical Industries, Ltd., Japón], 4,6 mm de diámetro x 250 mm de longitud; eluyente: *i*-PrOH/hexano = 20%; caudal: 0,5 ml/min; detección: UV 254 nm)

(S)-3,4-Dicloro-N-(1-(3-etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-4-il)-etil)-bencenosulfonamida (Compuesto 29)

[Fórmula 26]

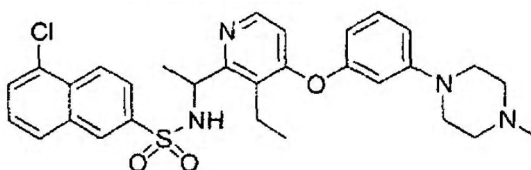


- 5 Tiempo de retención: 28,9 min (columna: CHIRALPAK AD [Daicel Chemical Industries, Ltd., Japón], 4,6 mm de diámetro x 250 mm de longitud; eluyente: *i*-PrOH/hexano = 20%; caudal: 0,5 ml/min; detección: UV 254 nm)

Ejemplo 4

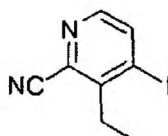
- 10 1-(3-etil-4-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-il)-etil)-amida de ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico (Compuesto 4)

[Fórmula 27]



3-Etil-4-yodo-piridin-2-carbonitrilo

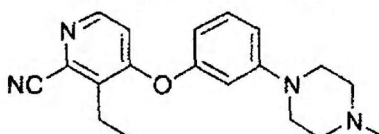
[Fórmula 28]



- 15 (1) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-etil-2-fluoro-4-yodo-piridina obtenida en el Ejemplo 2-(2) (3,425 g) en dimetilsulfóxido (5 ml), se añadió cianuro de sodio (668 mg) y se agitó a 150°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con una solución de hidróxido de potasio y se extrajo con éter. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ ácido de tipo OH, AcOEt/hexano = 9% al 11 %), dando el compuesto del título (250 mg, aceite amarillo) y el material inicial (1,61 g). A una solución del material inicial recogido (1,61 g) en dimetilsulfóxido (15 ml), se añadió cianuro de potasio (626 mg) y se agitó a 150°C durante 3 horas. Se procesó la mezcla de reacción de la misma manera, dando el compuesto del título (349 mg, rendimiento total: 599 mg).
 20 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 3,06 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H).
 25

3-Etil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-carbonitrilo

[Fórmula 29]

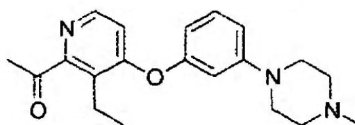


- 30 (2) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(1) (599 mg) en dimetilformamida (20 ml), se añadieron 3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenol (894 mg), cobre en polvo (74 mg), yoduro de cobre (222 mg) y carbonato de cesio (2,273 g), y se agitó a 150°C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con THF, y se filtró para eliminar los sólidos y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo OH, MeOH/CHCl₃ = 0% al 11%), dando el compuesto del
 35 título (682 mg, aceite amarillo).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54-2,59 (m, 4H), 3,02 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,21-3,26 (m, 4H), 6,50 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 7,7 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H).

5 1-{3-Etil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)fenoxi]-piridin-2-il}-etanon

[Fórmula 30]

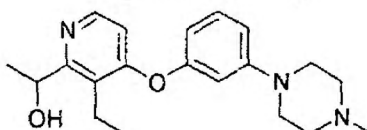


(3) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(2) (570 mg) en THF (10 ml), se añadió yoduro de metilmagnesio (2,65 mg, 2M en éter) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A esta mezcla, se añadió ácido clorhídrico acuoso (10 ml, 1M) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con hidróxido de potasio acuoso y se extrajo con THF/éter. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO_2 ácido de tipo OH, hexano/ CHCl_3 = 50%), dando el compuesto del título (415 mg, aceite amarillo).

15 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,54-2,59 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 3,00 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,20-3,25 (m, 4H), 6,51 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

20 1-{3-Etil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-il}-etanol

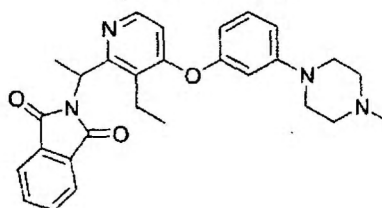
[Fórmula 31]



(4) A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(3) (415 mg) en etanol (10 ml), se añadió tetrahidroborato de sodio (93 mg) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con una solución de hidróxido de potasio y se extrajo con THF/éter. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO_2 de tipo NH hexano/ CHCl_3 = 33%), dando el compuesto del título (371 mg, aceite amarillo claro). RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,54-2,59 (m, 4H), 2,62-2,85 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 4H), 5,05 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,7 Hz, 1H).

2-(1-{3-Etil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-il}-etil)-isoindol-1,3-diona

[Fórmula 32]

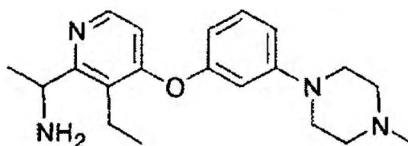


(5) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(4) (371 mg), trifetilfosfina (428 mg) y ftalimida (208 mg) en THF (5 ml), se añadió azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 710 mg, 40% en tolueno) a 0°C, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO_2 de tipo NH, CHCl_3), dando el compuesto del título (467 mg, aceite amarillo).

40 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,96 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,53-2,58 (m, 4H), 2,65-2,97 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H), 5,81 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H), 8,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

1-{3-etil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-il}-etilamina

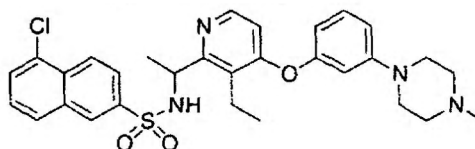
[Fórmula 33]



- 5 (6) A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(5) (467 mg) en etanol (5 ml), se añadió hidrazina monohidratada (149 mg) a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo NH MeOH/CHCl₃ = 0% al 11 %), dando el compuesto del título (249 mg, aceite amarillo).
 10 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,34-2,35 (m, 3H), 2,54-2,58 (m, 4H), 2,69-2,90 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 4H), 4,37 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,7 Hz, 1H).

(1-{3-etil-4-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-il}-etil)-amida de ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico (Compuesto 4)

[Fórmula 34]

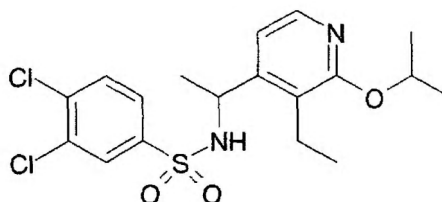


- 15 (7) A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(6) (100 mg) en THF (5 ml), se añadieron cloruro de 5-cloro-2-naftalenosulfonilo (84 mg) y trietilamina (45 mg) a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ ácido de tipo OH, CHCl₃), seguida de una recristalización (éter-hexano), dando el compuesto del título (54 mg, polvo incoloro).
 20 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 4H), 3,18-3,23 (m, 4H), 4,74-4,88 (m, 1H), 6,10 (dd, J = 8,4; 1,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,42-6,44 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,4; 1,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65-7,79 (m, 3H), 7,95
 25 (d, J = 5,7 Hz, H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 5

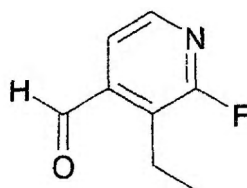
- 30 3,4-Dicloro-N-[1-(2-isopropoxi-3-etil-piridin-4-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 26)

[Fórmula 35]



3-Etil-2-fluoro-piridina-4-carbaldehído

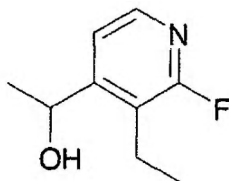
[Fórmula 36]



- 5 (1) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-etil-2-fluoro-4-yodo-piridina obtenida en el Ejemplo 2-(2) (3,45 g) en THF (35 ml), se añadió cloruro de isopropilmagnesio (7,6 ml, 2,0M en THF) a temperatura ambiente y se agitó a 45°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadió dimetilformamida (2,1 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Se lavó la capa orgánica resultante con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo OH, AcOEt/hexano = 0% al 50%), dando el compuesto del título (1,71 g, aceite incoloro).
- 10 RMN de ¹H (600 MHz CDCl₃) δ ppm: 1,29 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 3,06 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H), 10,36 (s, 1H)

15 1-(3-Etil-2-fluoro-piridin-4-il)-etanol

[Fórmula 37]

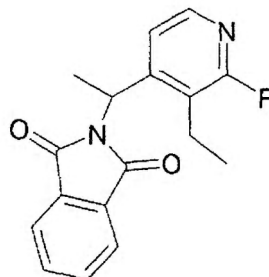


- 20 (2) A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(1) (1,00 g) en THF (10 ml), se añadió MeMgBr (0,75 ml, 3,0 mmol, en Et₂O) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 0°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Se lavó la capa orgánica resultante con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo OH, AcOEt/hexano = 0% al 50%), dando el compuesto del título (1,05 g, aceite incoloro). RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,58-2,74 (m, 2H), 5,17 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 8,03-8,08 (m, 1H).

25

2-[1-(3-Etil-2-fluoro-piridin-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona

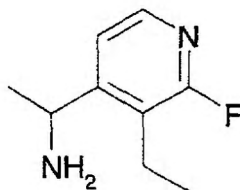
[Fórmula 38]



- 30 (3) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(2) (1,05 g) en THF (5 ml), se añadieron trifenilfosfina (2,30 g), ftalimida (1,10 g) y azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 3,76 ml, 2M en tolueno) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ ácido, AcOEt/hexano = 0% al 40%), dando el compuesto del título (1,43 g, sólido amarillo).
- 35 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,89 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,67-2,88 (m, 2H), 5,73 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,81-7,86 (m, 2H), 8,03-8,07 (m, 1H).

1-(3-Etil-2-fluoro-piridin-4-il)-etilamina

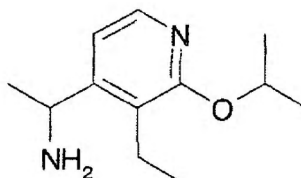
[Fórmula 39]



- 5 (4) A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(3) (1,43 g) en etanol (20 ml), se añadió hidrazina monohidratada (0,7 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO_2 de tipo NH, AcOEt/hexano = 0% al 99%), dando el compuesto del título (535 mg, aceite incoloro).
 10 RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,64-2,78 (m, 2H), 4,42 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 8,00-8,05 (m, 1H).

1-(3-Etil-2-isopropoxi-piridin-4-il)-etilamina

[Fórmula 40]



- 15 (5) se agitó a 200°C durante 3 horas una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(4) (200 mg), isopropanol (0,5 ml), Cs_2CO_3 (775 mg) y *N,N'*-dimetilpropilen-urea (DMPU) (1,0 ml). Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron CHCl_3 y ácido clorhídrico (1,0N) y se extrajo la capa acuosa con CHCl_3 , se alcalinizó con NaOH y después se extrajo con CHCl_3 . Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente, dando así el compuesto del título (213 mg, aceite incoloro).
 20 RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,32-1,38 (m, 9H), 2,59-2,69 (m, 2H), 4,35 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 5,28-5,36 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H).

3,4-Dicloro-N-[1-(2-isopropoxi-3-etil-piridin-4-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 26)

[Fórmula 41]



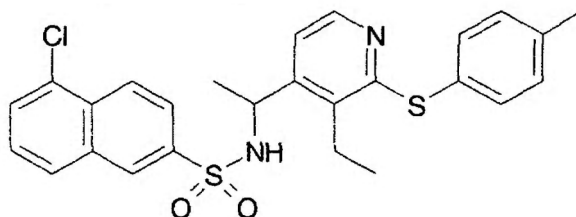
- 25 (6) Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(5) (150 mg) en THF (2 ml), se añadieron cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (212 mg) y trietilamina (0,2 ml) a 0°C, y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y luego se concentró. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO_2 de tipo NH AcOEt/hexano = 0% al 50%), seguida de una recristalización (AcOEt-hexano), dando el compuesto del título (62 mg, polvo incoloro).
 30 RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,03-1,11 (m, 3H), 1,29-1,36 (m, 6H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,47-2,60 (m, 2H), 4,77-4,85 (m, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 5,20-5,29 (m, 1H), 6,40-6,43 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H).

Ejemplo 6

35

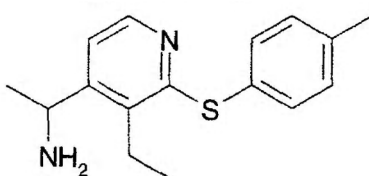
n-(3-Etil-2-*p*-toluolsulfanil-piridin-4-il)-etil-1-amida de ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico (Compuesto 58)

[Fórmula 42]



1-(3-Etil-2-*p*-toluilsulfanil-piridin-4-il)-etilamina

[Fórmula 43]

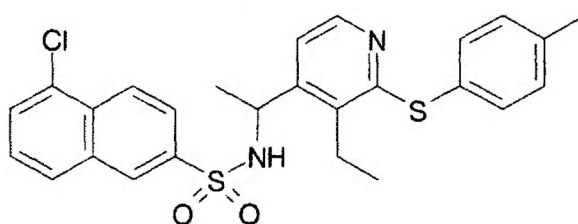


5 (1) Se introdujeron en un tubo de ensayo con tapón de rosca resistente a la presión el compuesto obtenido en el Ejemplo 5-(4) (500 mg), DMPU (1,0 ml), 4-metilbencenotiol (443 mg) y carbonato de cesio (1,94 g), y se agitó a 200°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron CHCl₃ y ácido clorhídrico (1,0N) y se extrajo la capa acuosa con CHCl₃, se alcalinizó con NaOH y luego se extrajo con CHCl₃. Se secó la capa orgánica sobre
10 MgSO₄, se filtró y luego se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente, dando así el compuesto del título (601 mg, sólido amarillo claro).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,79-2,94 (m, 2H), 4,39 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 1H).

15 1-(3-etil-2-*p*-toluilsulfanil-piridin-4-il)-etil]-amida de ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico (Compuesto 58)

[Fórmula 44]



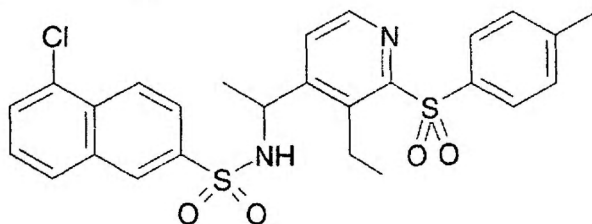
20 (2) A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 6-(1) (302 mg) en THF (5,0 ml), se añadieron cloruro de 5-cloro-2-naftalenosulfonilo (284 mg) y trietilamina (310 μl) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo NH, AcOEt/hexano = 10%), seguida de una recristalización (éter-hexano), dando el compuesto del título (385 mg, polvo incoloro).

25 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,63-2,89 (m, 2H), 4,82-4,91 (m, 1H), 4,95-5,0 (m, 1H), 6,64-6,68 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,70-7,82 (m, 4H), 8,18-8,22 (m, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H).

Ejemplo 7

30 1-[3-etil-2-(tolueno-4-sulfonil)-piridin-4-il-etil]-amida de ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico (Compuesto 59)

[Fórmula 45]



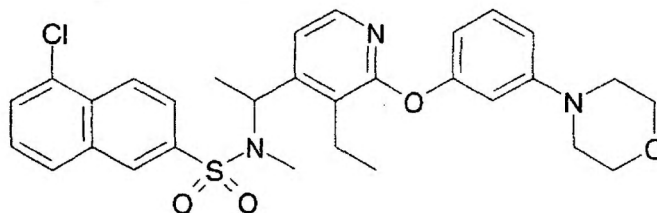
A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 6-(2) (150 mg) en cloroformo (6,0 ml), se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (535 mg) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con una solución de Na₂S₂O₃ acuoso al 5% y se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, se destiló el disolvente bajo presión reducida y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo NH AcOEt/hexano = 0% al 100%, MeOH/CHCl₃ = 0% al 10%), dando el compuesto del título (Compuesto 59) (polvo incoloro y compuesto, 116 mg).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,06-3,40 (m, 2H), 4,93-4,99 (m, 1H), 5,00-5,05 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,66-7,84 (m, 6H), 8,12-8,16 (m, 1H), 8,24-8,29 (m, 1H).

Ejemplo 8

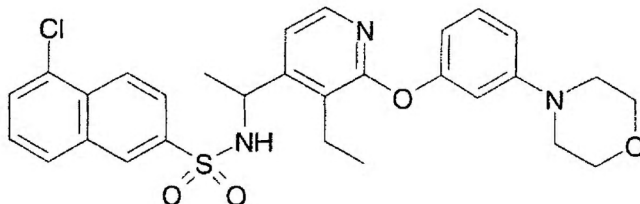
15 {1-[3-etil-2-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-piridin-4-il]-etil}-metil-amida de ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico (Compuesto 60)

[Fórmula 46]



{1-[3-etil-2-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-piridin-4-il]-etil}-amida de ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico (Compuesto 27)

[Fórmula 47]



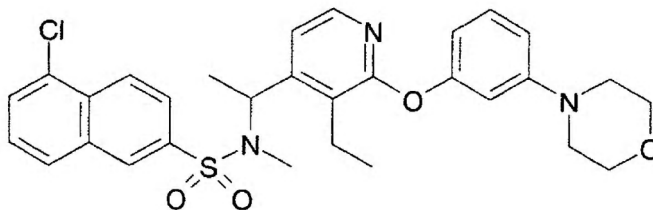
20 (1) Se disolvió en THF (2 ml) 1-[3-etil-2-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-piridin-4-il]-etilamina (168 mg), que se había obtenido de la misma manera mostrada en el Ejemplo 5-(4), a excepción que se reemplazó el isopropanol del Ejemplo 5-(4) por 3-morfolinofenol. A esta solución, se añadieron cloruro de 5-cloro-2-naftalenosulfonilo (156 mg) y trietilamina (140 μl) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche a la misma temperatura. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO₂ de tipo NH AcOEt/hexano = 10% al 99%), seguida de una recristalización (EtOH), dando el compuesto del título (127 mg, polvo incoloro).

25 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,58-2,77 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,82-3,86 (m, 4H), 4,87-4,94 (m, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 6,32-6,36 (m, 1H), 6,53-6,57 (m, 1H), 6,66-6,73 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,25-8,32 (m, 2H).

30

{1-[3-etil-2-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-piridin-4-il]-etil}-metilamida de ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico (Compuesto 60)

[Fórmula 48]



5 (2) A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(1) (50 mg) en DMF (0,5 ml), se añadieron K_2CO_3 (25 mg) y MeI (7 μ l), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa orgánica resultante con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se concentró. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna (SiO_2 de tipo NH AcOEt/hexano = 0% al 50%), seguida de una recristalización (Et_2O -hexano), dando el compuesto del título (Compuesto 60) (29 mg, polvo incoloro).

10 RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,95-3,07 (m, 2H), 3,14-3,21 (m, 4H), 3,80-3,87 (m, 4H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,54-6,58 (m, 1H), 6,64-6,66 (m, 1H), 6,71 -6,75 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,87-7,95 (m, 3H), 8,38-8,43 (m, 2H).

15 Partiendo de los correspondientes materiales iniciales, se repitieron los mismos procedimientos mostrados en los Ejemplos 1 a 8, seguidos de la formación de sales según fue necesario, obteniéndose los compuestos mostrados en la siguiente Tabla 1.

En la Tabla 1, también se muestran los compuestos obtenidos en los ejemplos anteriores junto con otros compuestos.

20 Los siguientes compuestos se obtuvieron a partir del Compuesto 31 mediante resolución óptica de la misma manera mostrada en el Ejemplo 3. A continuación, se muestran los datos de retención sobre una columna quiral. Compuesto 61: Tiempo de retención: 12,1 min (columna: CHIRALPAK AD [Daicel Chemical Industries, Ltd., Japón], 4,6 mm de diámetro) x 250 mm de longitud; eluyente: *i*-PrOH/hexano = 30%; caudal: 0,5 ml/min; detección: UV 254 nm).

25 Compuesto 62: Tiempo de retención: 17,7 min (columna: CHIRALPAK AD [Daicel Chemical Industries, Ltd., Japón], 4,6 mm de diámetro) x 250 mm de longitud; eluyente: *i*-PrOH/hexano = 30%; caudal: 0,5 ml/min; detección: UV 254 nm).

Se muestran los datos de RMN de 1H relativos a los siguientes compuestos.

30 Compuesto 63: (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,01 -2,09 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,30-4,39 (m, 2H), 4,78-4,86 (m, 1H), 4,90-5,08 (m, 1H), 6,44-6,48 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H).

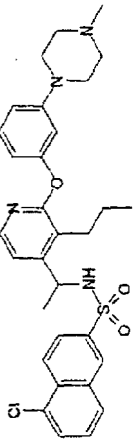
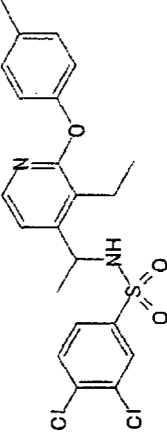
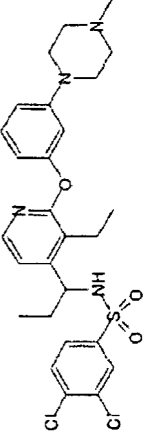
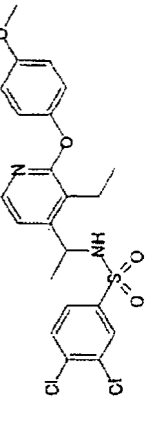
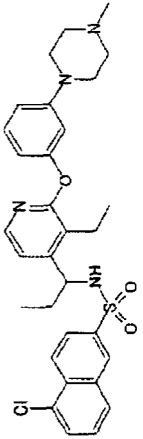
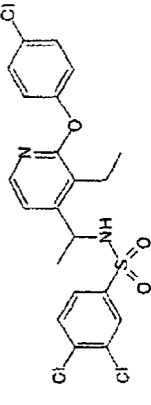
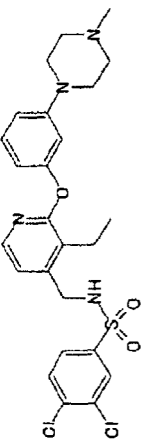
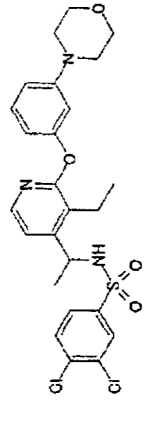
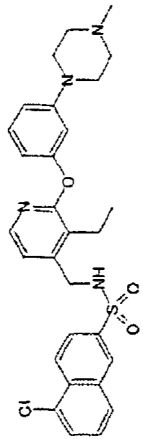
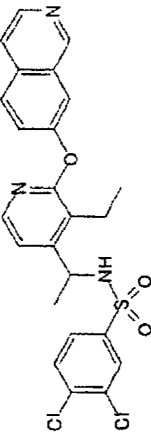
35 Compuesto 64: (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36-1,43 (m, 5H), 1,44-1,55 (m, 4H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,25-2,30 (m, 2H), 2,51-2,63 (m, 2H), 4,24 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,81 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 6,48-6,52 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

40 Compuesto 65: (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,89-2,06 (m, 2H), 2,35-2,71 (m, 8H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,26-4,34 (m, 2H), 4,74-4,86 (m, 1H), 5,53 (sa, 1H), 6,48-6,56 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H).

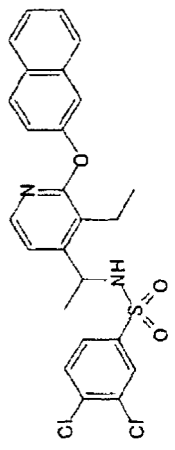
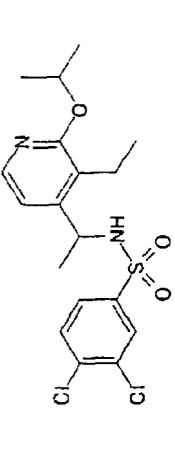
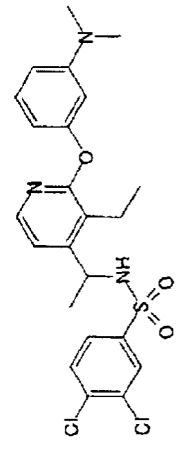
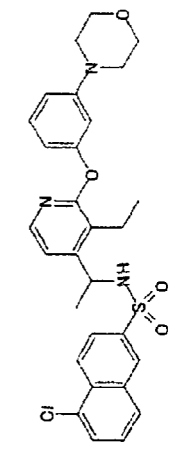
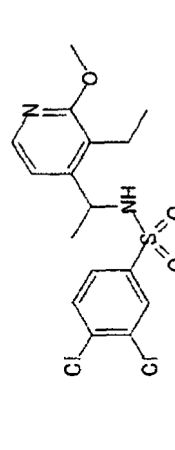
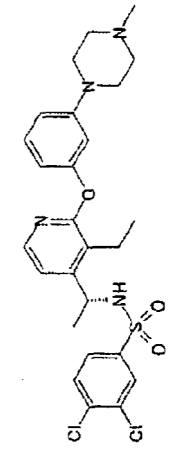
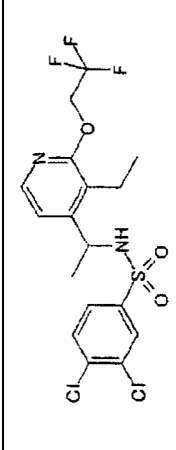
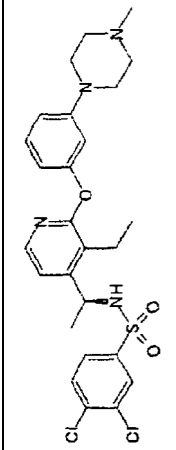
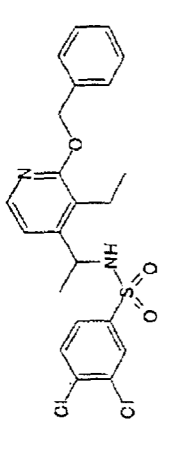
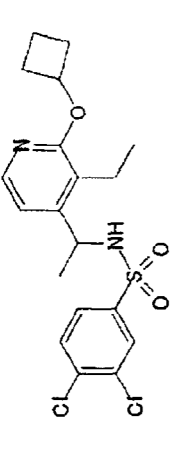
[Tabla 1-1]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)	N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)
1		105,0-106,5	6		163,0-164,5
2		151,0-153,0	7		185,0-186,0
3		165,0-166,0	8		157,0-158,0
4		155,0-156,0	9		178,0-181,0
5		134,0-135,0	10		168,5-170,0

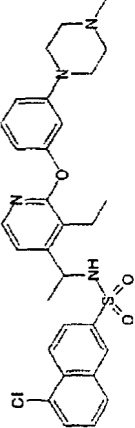
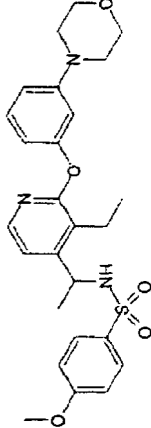
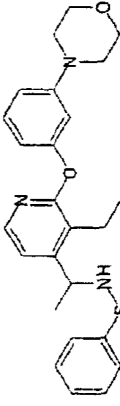
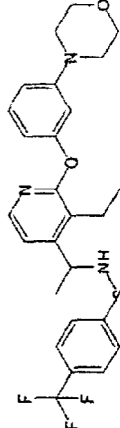
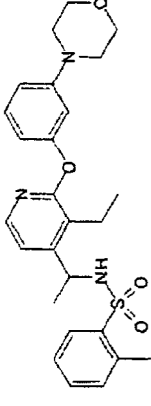
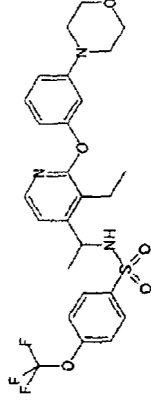
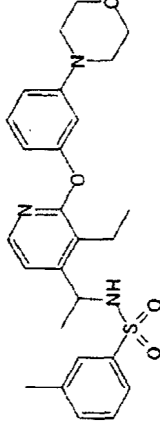
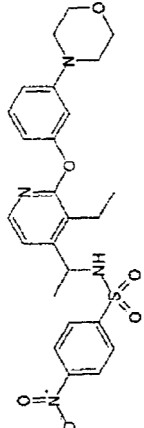
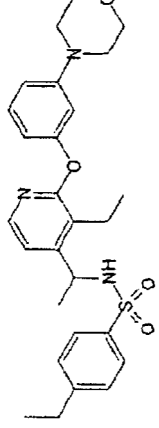
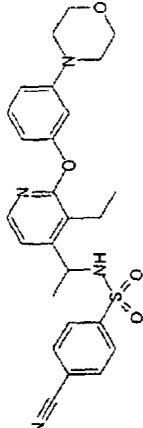
[Tabla 1-2]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)	N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)
11		160,5-162,0	16		122,5-123,5
12		153,5-154,5	17		130,0-131,0
13		146,0-147,0	18		138,0-139,0
14		182,0-183,0	19		132,0-133,0
15		188,0-190,0	20		120,0-125,0

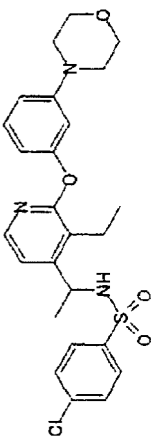
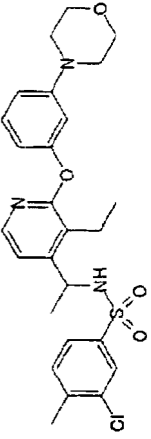
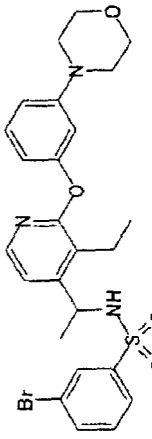
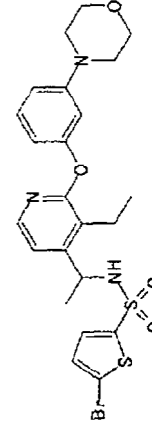
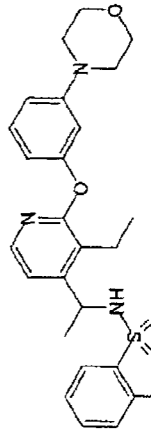
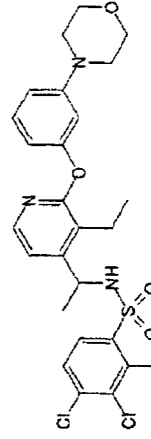
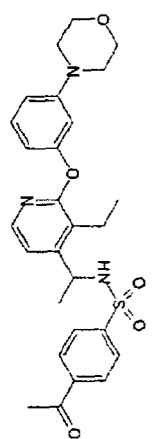
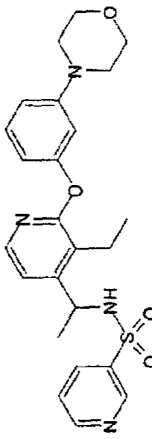
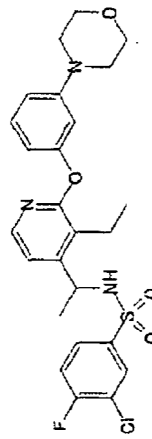
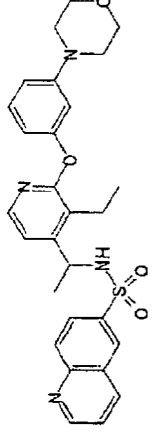
[Tabla 1-3]

N.º de compuesto	Fórmula estructural (°C)	Punto de fusión	N.º de compuesto	Fórmula estructural (°C)	Punto de fusión
21		145,5-146,5	26		129,0-131,0
22		169,0-170,0	27		181,0-163,0
23		145,0-146,0	28		
24		99,0-100,0	29		
25		125,0-126,0	30		116,0-117,0

[Tabla 1-4]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)	N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)
31		159,5-160,5	36		147,5-148,5
32		170,0-171,0	37		123,0-125,0
33		190,0-192,0	38		114,5-115,5
34		148,5-149,5	39		195,0-196,0
35		120,0-121,0	40		104,0-105,0

[Tabla 1-5]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)	N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)
41		175,5-176,5	46		147,0-148,0
42		157,0-158,5	47		146,5-147,5
43		198,0-199,0	48		133,0-134,0
44		164,5-165,5	49		185,5-186,5
45		134,0-135,0	50		149,5-150,5

[Tabla 1-6]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)	N.º de compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión (°C)
51		89,0-99,0	56		102,0-104,0
52		168,0-169,5	57		143,5-145,5
53		133,0-133,5	58		157,0-158,0
54		154,5-156,0	59		233,0-235,0
55		166,5-167,5	60		159,0-161,0

[Tabla 1-7]

N.º de comp.	Fórmula estructural
61	
62	
63	
64	
65	

5 Ejemplo de prueba 1 (ensayo de unión a S1P₁)

Se usó la fracción membranosa de una línea celular HEK-293 que portaba el gen de Edg-1 humano (S1P₁) para estudiar el efecto inhibitor de los compuestos de la presente invención sobre la unión de Edg-1 (S1P₁), según lo descrito en *Science* 2002, 296: 346 ($K_d = 0,15nM$ y $B_{max} = 2,5 fmol/\mu g$ para la unión a [³³P]-S1P). Para obtener la fracción membranosa, se realizó un tratamiento con tampón de solubilización (Tris 1mM/HCl, pH 7,2) durante 10 minutos sobre hielo, seguido de una centrifugación a 1.000 xg durante 5 minutos para eliminar una fracción insoluble y luego a 40.000 xg durante 30 minutos a 4°C. Se disolvió la fracción membranosa resultante en tampón de unión (Tris-HCl 20mM, pH 7,4, NaCl 100mM, NaF 15mM, desoxipridoxina 2mM, 4 mg/ml de ASB libre de ácidos grasos), tras lo que se añadió tampón de unión que contenía [³³P]-S1P (ARC, concentración final: 0,1nM) y solución en DMSO de un compuesto de prueba (concentración final del compuesto: 10⁻⁵M, concentración final de DMSO: 0,1%). Tras agitar, se incubó la solución de reacción a 30°C durante 1 hora. Se recogió la fracción membranosa sobre un filtro unifilter-96 GF/C (Perkin Elmer) usando un cosechador y se lavó cuatro veces con tampón de unión, tras lo que se secó el filtro. Tras la adición de 25 μ l de Microscint 0 (Perkin Elmer), se midió la radiactividad con un contador Top Count NXT (Packard) para calcular la cantidad (A), i.e., la cantidad de unión de [³³P]-S1P a la fracción membranosa en presencia del compuesto. Se realizó el mismo procedimiento en ausencia de compuesto de prueba para calcular la cantidad (B), i.e., la cantidad de unión de [³³P]-S1P. Además, también se realizó el mismo procedimiento con células HEK-293 que no portaban el gen de Edg-1 (S1P₁) en ausencia de compuesto de prueba para calcular la cantidad (C), i.e., la cantidad de unión de [³³P]-S1P de fondo.

25 La tasa de inhibición de la unión de Edg-1 (S1P₁) para cada compuesto se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = [1 - (A - C) / (B - C)] \times 100$$

Se sometieron los compuestos n.º 1 a 62 al ensayo anterior. Para cada uno de los compuestos analizados, la tasa de inhibición de la unión de Edg-1 (S1P₁) fue del 3% o mayor tras la adición del compuesto a 10 μ M. Además, se calculó la actividad de cada compuesto de prueba como un valor (valor CI₅₀) que mostraba el 50% de la radiactividad obtenida en ausencia de cualquier compuesto de prueba. Concretamente, se realizó el anterior ensayo de unión del sistema membranoso en presencia de un compuesto de prueba a diversas concentraciones para calcular el valor de CI₅₀ según la curva de inhibición dependiente de la dosis analizada con el programa informático de análisis de datos Origin (Lightstone Corp., Japón).

Los resultados indicaron que los compuestos enumerados a continuación tenían valores de CI₅₀ de 200nM o menores y mostraron altas tasas de inhibición de la unión.

40 Compuestos 7, 11, 22 y 57.

Además, a continuación, se muestran los datos de CI₅₀ detallados para los compuestos individuales (unidad: nM): Compuesto 3: 107; Compuesto 4: 121; Compuesto 13: 47; Compuesto 19: 66; Compuesto 27: 51; Compuesto 28: 49; Compuesto 31: 35; Compuesto 48: 63; Compuesto 55: 126; y Compuesto 61: 33.

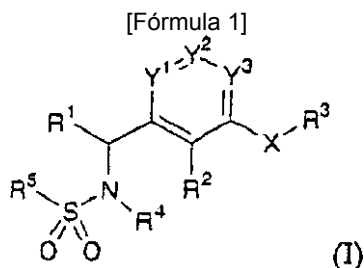
Aplicabilidad industrial

5 Puesto que los compuestos de la presente invención son excelentes ligandos de Edg-1 (S1P₁), son útiles como agentes terapéuticos y/o profilácticos para enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, así como otras enfermedades tales como artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, rechazo a un transplante de órgano, cáncer, retinopatía, psoriasis, osteoartritis o degeneración macular relacionada con la edad, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

5



{en la que Y¹ representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^A, Y² representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^B, Y³ representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^C, R^A, R^B y R^C, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (excluyendo el caso en el que Y¹ es CR^A, Y² es CR^B e Y³ es CR^C),

10

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo representado por la fórmula -SO-, un grupo representado por la fórmula -SO₂- o un grupo representado por la fórmula -NR⁶- (en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆),

15

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo bencilo,

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈,

R³ representa

(i) un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A [grupo A que consiste en un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆],

20

(ii) un grupo cicloalquilo C₃-C₈ o

(iii) un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo B [grupo B que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino, un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆, un grupo alcanoilamino C₁-C₆ y un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆],

25

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y

R⁵ representa un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotienilo o un grupo quinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo C [grupo C que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo trifluorometoxilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo alcanoil C₂-C₇] o un grupo alqueniilo C₂-C₈ que puede estar sustituido con uno o varios grupos fenilo},

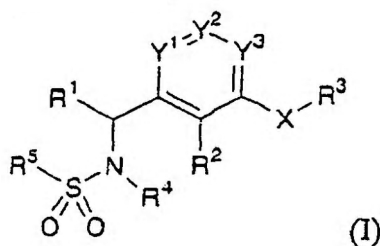
35

del que se excluye el siguiente compuesto:

4-Yodo-N-(2-metoxipiridin-4-il-metil)bencenosulfonamida

40

[Fórmula 1]



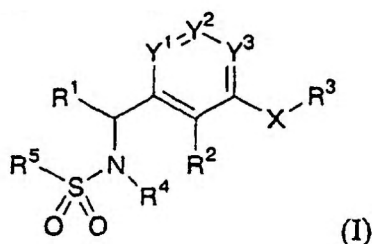
2. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo bencilo.

45

3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), Y¹ es un átomo de nitrógeno o CH, Y² es CR^B e Y³ es un átomo de nitrógeno o CH.

4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), Y¹ e Y² son cada uno CH, e Y³ es un átomo de nitrógeno.
5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), X es un átomo de oxígeno.
6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.
10. 7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.
8. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.
15. 9. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R² es un grupo metilo o un grupo etilo.
20. 10. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R⁴ es un átomo de hidrógeno.
25. 11. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R³ es un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo D [grupo D que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆].
30. 12. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R³ es un grupo fenilo cuya posición *meta* está sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo E [grupo E que consiste en un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos C₁-C₆].
35. 13. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R⁵ es un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo naftilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotienilo o un grupo quinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo F [grupo F que consiste en un alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo alcanóilo C₂-C₇] o un grupo alquenilo C₂-C₈ que puede estar sustituido con uno o dos grupos fenilo.
40. 14. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), R⁵ es un grupo fenilo sustituido con dos o tres átomos de halógeno o un grupo naftilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno.
45. 15. Una preparación farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
50. 16. La preparación farmacéutica según la reivindicación 15, que es un agente terapéutico para una enfermedad autoinmune tal como enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, rechazo a un trasplante de órgano, cáncer, retinopatía, psoriasis, osteoartritis o degeneración macular relacionada con la edad.
17. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; para su uso en un procedimiento de tratamiento médico:

[Fórmula 1]



{en la que Y^1 representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^A , Y^2 representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^B , Y^3 representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por CR^C , R^A , R^B y R^C , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 (excluyendo el caso en el que Y^1 es CR^A , Y^2 es CR^B e Y^3 es CR^C),

5 X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo representado por la fórmula $-SO-$, un grupo representado por la fórmula $-SO_2-$ o un grupo representado por la fórmula $-NR^6-$ (en la que R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6),

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo bencilo,

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , R^3 representa

10 (i) un grupo alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A [grupo A que consiste en un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo alcoxilo C_1-C_6 , un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 , un grupo morfolino y un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C_1-C_6],

15 (ii) un grupo cicloalquilo C_3-C_8 o

(iii) un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo isoquinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo B [grupo B que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxilo C_1-C_6 , un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 , un grupo morfolino, un grupo piperazino que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C_1-C_6 , un grupo alcanoilamino C_1-C_6 y un grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6],

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 y

25 R^5 representa un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotienilo o un grupo quinolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo C [grupo C que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo C_1-C_6 , un grupo trifluorometoxilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo alcanoilo C_2-C_7], o un grupo alquenilo C_2-C_8 que puede estar sustituido con uno o varios grupos fenilo}.