

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 253**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03758850 .6**
96 Fecha de presentación: **24.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1557415**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos y agentes antitumorales que comprenden los mismos como ingrediente activo**

30 Prioridad:
25.10.2002 JP 2002311086

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2012

73 Titular/es:
ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
6-15, Otsuka 5-chome
Bunkyo-ku Tokyo 112-8650, JP

72 Inventor/es:
KAWASHIMA, SEIICHIRO;
MATSUNO, TOSHIYUKI;
YAGUCHI, SHINICHI;
TSUCHIDA, YOSHIO;
SAITOH, KENICHI;
SASAHARA, HIROYA y
WATANABE, TETSUO

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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).

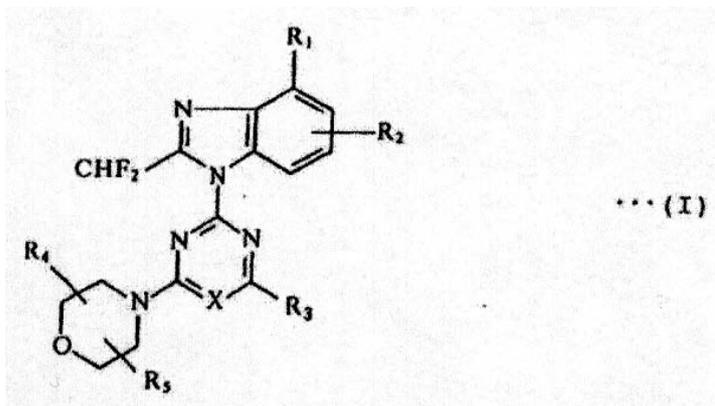
ES 2 389 253 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos y agentes antitumorales que comprenden los mismos como ingrediente activo.

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos representados por la fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y agentes antitumorales que contienen los compuestos heterocíclicos como componentes efectivos:



- 10 en la que X representa un átomo de nitrógeno o CH; R₁ representa un átomo de halógeno; R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino; R₃ representa un grupo morfolino (que puede estar sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), un grupo pirrolidinilo (que puede estar sustituido con un hidroxi-alquilo C₁-C₆) o un grupo NR₆R₇ [R₆ representa alquilo C₁-C₆ y R₇ representa piperidinilo (que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆)]; representando cada R₄ y R₅ un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆.

Antecedentes de la técnica

- 15 Los derivados de s-triazina (1,3,5-triazina) y pirimidina se han investigado en los campos de las resinas sintéticas, de las fibras sintéticas, de los colorantes y de los productos químicos en la agricultura y se han sintetizado varios de esos compuestos. En el campo de los productos farmacéuticos, se han realizado investigaciones respecto a la actividad antitumoral, antiinflamatoria, analgésica, antiespasmódica y otras por el estilo. Especialmente, es bien conocido que la hexametilmelamina (HMM) se ha desarrollado como análogo del agente antitumoral trietilenmelamina (TEM) [véase, por ejemplo, B. L. Johnson et al., Cancer, 42: 2157-2161 (1978)].

- 20 La TEM es conocida como agente alquilante y es un derivado de s-triazina con actividad antitumoral citotóxica. La HMM se ha comercializado en Europa bajo las indicaciones del tratamiento de cánceres de ovario y de pulmón de células pequeñas, y su acción sobre los cánceres sólidos tiene un atractivo especial.

- 25 Entre los derivados de s-triazina, los derivados de imidazolil-s-triazina que muestran actividades inhibitoras citotóxicas y selectivas de aromatasas se han propuesto como medicina de las enfermedades dependientes de estrógenos tales como endometriosis, ovario multicístico, mastosis, carcinoma de endometrio y cáncer de mama (véase, por ejemplo, la publicación internacional WO93/17009 del PCT).

- 30 Para expandir las actividades antitumorales de HMM y disminuir las actividades inhibitoras de la aromatasas de los derivados de imidazolil-s-triazina, los autores de la invención han llevado a cabo intensos estudios para encontrar derivados de s-triazina y de pirimidina con sustitución de benzimidazol (véanse, por ejemplo, las publicaciones internacionales WO 99/05138 y WO00/43385 del PCT).

- 35 Sin embargo, hay todavía espacio para la mejora en HMM con respecto a su espectro antitumoral e intensidad de las actividades antitumorales frente a los cánceres sólidos en B. L. Johnson et al. Cancer, 42: 2157-2161 (1978). Como para los derivados imidazolil-s-triazina descritos en WO 93/17009, son de aplicación limitada ya que muestran actividades inhibitoras de aromatasas considerablemente mayores que sus actividades citotóxicas y la aplicación de ellas a los pacientes cancerosos distintos de los que experimentan enfermedades dependientes de estrógenos pueden llevar al desarrollo de efectos secundarios como trastornos menstruales debido a la falta de estrógeno. Hay todavía, por tanto, una fuerte demanda de medicamentos con ninguna actividad inhibitora de la aromatasas ni eficacia frente a los cánceres sólidos.

- 40 Incluso los compuestos descritos en las publicaciones internacionales del PCT WO99/05138 y WO00/43385 no han sido satisfactorios con respecto a su actividad antitumoral. El documento WO2002/088112 describe un compuesto heterocíclico y un agente antitumoral que contiene el mismo como ingrediente activo.

Sumario de la invención

Los autores de la invención desarrollaron además los estudios que encontraban esos compuestos heterocíclicos con sustituyentes específicos en posición 2 del anillo benzimidazol y representados por la fórmula I de la reivindicación 1 mostraban actividades antitumorales mejoradas con mucho, completando así la presente invención.

5 Los términos usados para la definición de las letras en la fórmula I, por los que los compuestos heterocíclicos de la presente invención están representados, se definirán y ejemplificarán a continuación.

El término "C₁-C₆" se refiere a un grupo con 1 a 6 átomos de carbono a menos que se indique lo contrario.

"Alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

10 "Hidroxi-alquilo C₁-C₆" se refiere al "alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado con cualquiera de los átomos de carbono acoplados al grupo hidroxilo.

"Átomo de halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser como los siguientes, aunque la presente invención no se limita a estos compuestos.

- 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina
- 15 • 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-6-morfolino-1,3,5-triazina
- 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina
- 2-(4-cloro-2-difluorometil-5-hidroxibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina
- 2-(4-cloro-2-difluorometil-5-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina
- 20 • 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-pirimidina
- 2-(4-cloro-2-difluorometil-5-hidroxibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-pirimidina
- 2-(4-cloro-2-difluorometil-5-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-pirimidina
- 2-(4-bromo-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina
- 2-(4-fluoro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina

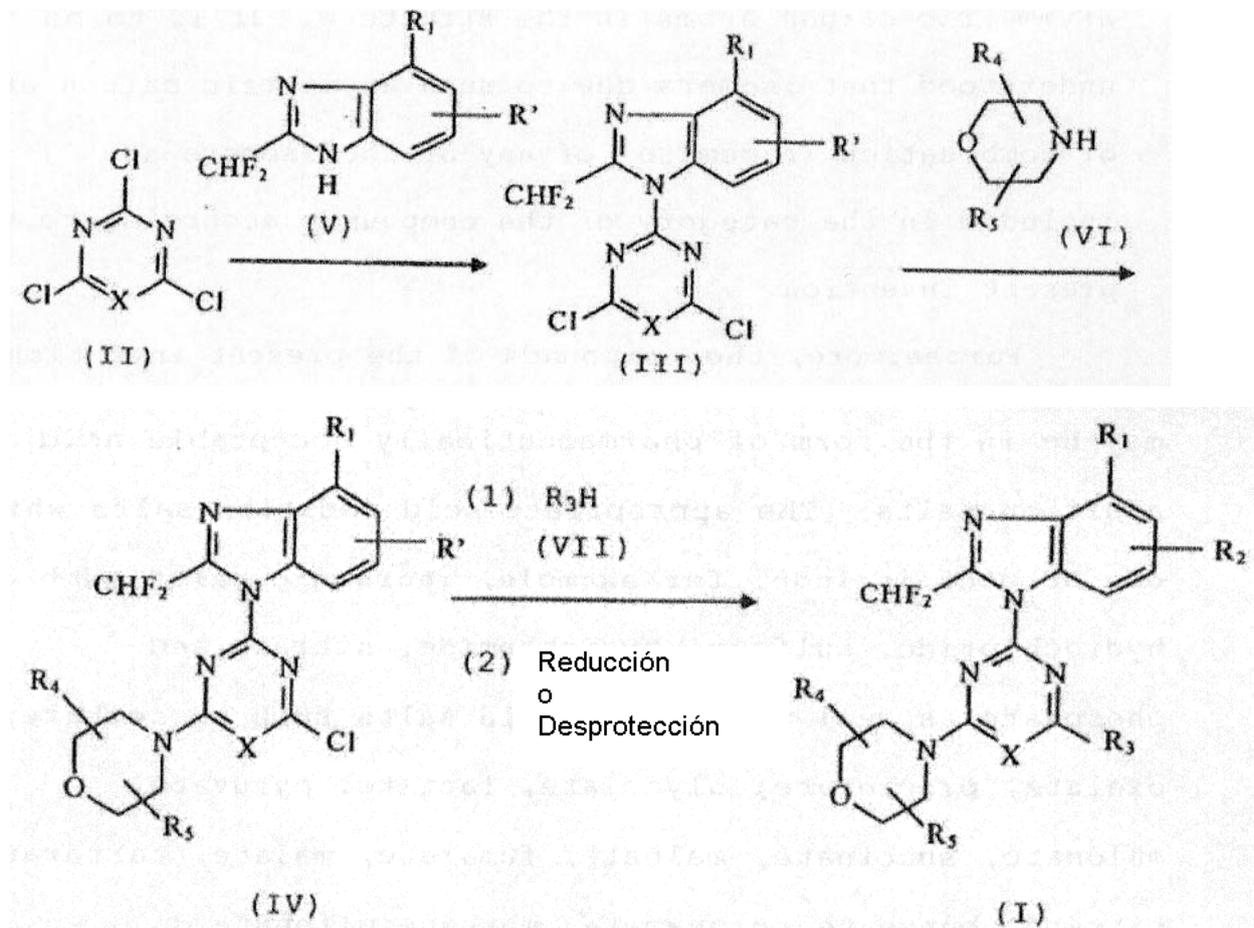
25 Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos en la estructura. Debe comprenderse que los isómeros debidos a tales átomos de carbono asimétricos o la combinación (racemato) de cualquiera de los isómeros están incluidos en la categoría de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

30 Además, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido apropiadas que pueden usarse incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas tales como hidrocloreto, sulfato, hidrobromuro, nitrato, y fosfato así como sales de ácidos orgánicos como acetato, oxalato, propionato, glicolato, lactato, piruvato, malonato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, benzoato, cinnamato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y salicilato.

Procesos de producción

35 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula I pueden ser preparados, como se muestra en la fórmula de reacción siguiente, por reacción de cloruro cianúrico o 2,4,6-tricloropirimidina (compuesto II) como material de partida con un compuesto benzimidazol (compuesto V), un compuesto morfolino (compuesto VI) y R₃H (compuesto VII) de forma consecutiva en el orden indicado.

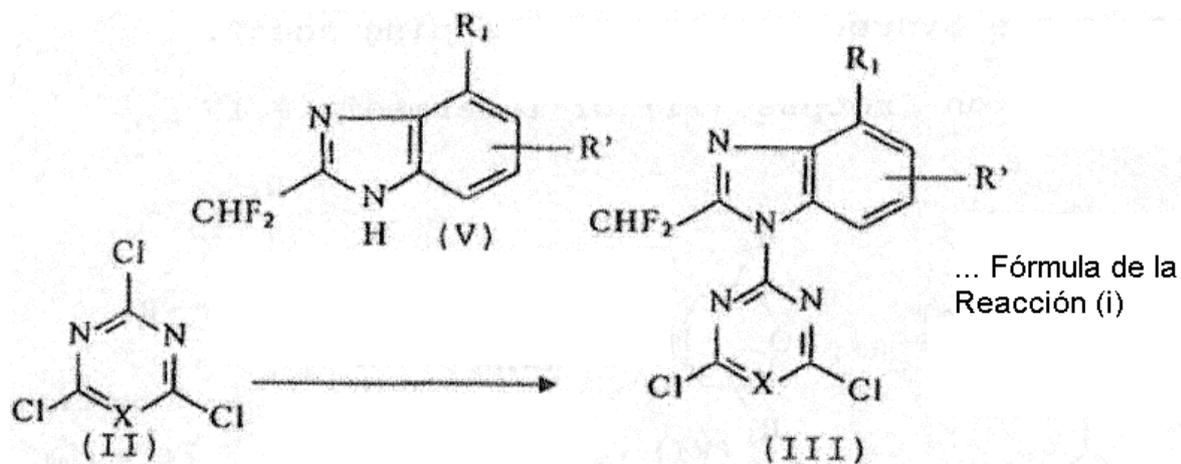
Fórmula de la reacción



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y X son como se han definido anteriormente y R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino o un grupo ter-butildimetilsililoxi.

5 A continuación se describirán los procesos de producción respectivos.

1) Proceso de producción (i) del Intermedio III:



en donde R₁, R' y X son como se han definido anteriormente.

10 En un disolvente, se hace reaccionar cloruro cianúrico o 2,4,6-tricloropirimidina (compuesto II) con un compuesto benzimidazol (compuesto V) en presencia de agente de captura de cloruro de hidrógeno para obtener el intermedio

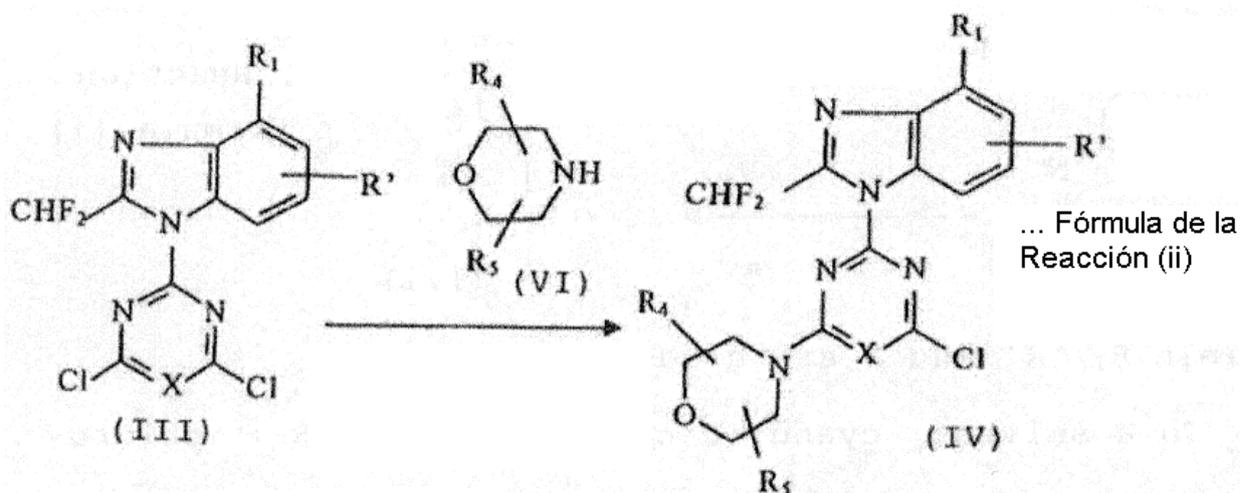
III.

El agente de captura de cloruro de hidrógeno usado en esta reacción puede ser, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina o piridina. El disolvente usado puede ser acetona, tolueno, hexano, xileno, dioxanos, tetrahidrofurano o dicloroetano o N,N-dimetilformamida (DMF).

- 5 En esta reacción, se emplean 0,5-1,2 moles de compuesto V por mol del compuesto II en presencia de 0,5-2 moles de agente de captura de cloruro de hidrógeno. La reacción se realiza a la temperatura de (-15°C) – (-5°C) durante 0,5-2 horas y, posteriormente, a la temperatura ambiente durante 5-50 horas.

Debe señalarse que el compuesto V puede usarse, también, como agente de captura de cloruro de hidrógeno.

2) Proceso de producción ii) del Intermedio IV



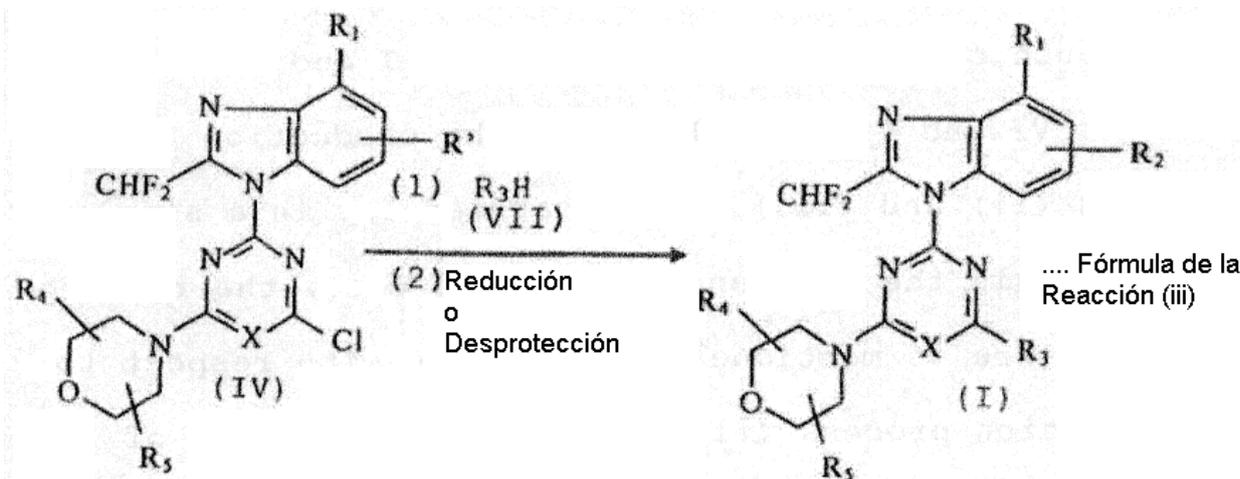
10 en donde R₁, R₄, R₅, R' y X son como se han definido anteriormente

En el disolvente, el intermedio III obtenido en el proceso de producción (i) anteriormente mencionado se hace reaccionar con compuesto morfolino (compuesto VI) en presencia de agente de captura de cloruro de hidrógeno para obtener el intermedio IV. El agente de captura de cloruro de hidrógeno usado en esta reacción puede ser el mismo que los del proceso de producción (i) anteriormente mencionado. El disolvente usado puede ser DMF, acetona, tolueno, xileno, dicloroetano o diclorometano.

15 En esta reacción, se emplean 0,5-1,2 moles del compuesto VI por mol del intermedio III y en presencia de 0,5-3 moles del agente de captura de cloruro de hidrógeno. La reacción se realiza a la temperatura de (-5°C) – (0°C) durante 0,5-3 horas y, después, a la temperatura ambiente durante 5-50 horas.

20 Debe señalarse que el compuesto VI puede usarse también como agente de captura de cloruro de hidrógeno.

3) Proceso de Producción (iii) del compuesto I



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R' y X son como se han definido anteriormente.

En el disolvente, el intermedio IV obtenido en el proceso de producción (ii) anteriormente mencionado se hace reaccionar con R₃H (compuesto VII) en presencia de agente de captura de cloruro de hidrógeno para obtener el compuesto I de acuerdo con la presente invención.

5 El agente de captura de cloruro de hidrógeno usado en esta reacción puede ser el mismo que los del proceso de producción (i) anteriormente mencionado. El disolvente usado puede ser DMF, dimetilsulfóxido (DMSO), xileno o dicloroetano.

10 En esta reacción, se emplean 1-5 moles de R₃H (compuesto VII) por mol del intermedio IV a la temperatura entre la temperatura ambiente y 140°C durante 0,1-16 horas. En el caso de la reacción en presencia de agente de captura de cloruro de hidrógeno, se emplean 1-5 moles de agente de captura de cloruro de hidrógeno por mol del intermedio IV. Debe señalarse que el compuesto VII puede usarse también como agente de captura de cloruro de hidrógeno.

15 En una producción de este tipo del compuesto I y si los compuestos VI y VII son iguales, los procesos de producción (ii) y (iii) pueden llevarse a cabo en una sola etapa para obtener el compuesto I. En este caso, las condiciones de reacción son las antes mencionadas con respecto al proceso de producción (ii) excepto que se emplean 2-10 moles de compuesto VI y VII por mol del compuesto III y que la reacción se realiza a la temperatura de (-10°C) – (+5°C) durante 0,1-1,5 horas, y además a la temperatura entre la temperatura ambiente y 120°C durante 3-50 horas.

Cuando los compuestos V, VI y VII usados en los procesos de producción (i), (ii) o (iii) tienen menor reactividad, es preferible que el proceso de producción se lleve a cabo después de tratamiento con hidruro de sodio. En el caso de que se emplee hidruro de sodio, se emplean 1,0-1,2 moles de hidruro de sodio por mol de material de partida (compuesto II, III o IV) en el proceso de producción.

20 Cuando R₂ es hidroxilo, la reacción se lleva a cabo usando un compuesto benzimidazol con el grupo hidroxilo protegido por el grupo alquilsililo tal como ter-butildimetilsililo de acuerdo con el método normal; en la etapa final, el grupo protector se elimina para obtener el compuesto pretendido. Los compuestos de acuerdo con la presente invención, donde R₁ es un átomo de halógeno y R₂ es hidroxilo, pueden obtenerse halogenando, de acuerdo con el método normal, los compuestos I obtenidos de forma similar en el método anterior y donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es hidroxilo.

Los procesos de producción (i), (ii) y (iii) anteriormente mencionados pueden ser llevados a cabo en cualquier orden intercambiado. En tal caso, las condiciones de reacción pueden variarse en la extensión evidente para los expertos normales en la técnica.

30 Los productos resultantes en los procesos de producción respectivos anteriormente mencionados pueden ser separados y purificados, según se precise, por un método corriente tal como extracción, condensación, neutralización, filtración, recristalización o cromatografía de columna.

35 Sales de adición de ácido de los compuestos I de la presente invención pueden ser preparadas de acuerdo con varios métodos bien conocidos en la técnica. Los ácidos apropiados usados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido hidrocórico, sulfúrico, hidrobromico, nítrico o fosfórico, y ácidos orgánicos como ácido acético, oxálico, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, cinnámico, metanosulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico o salicílico.

A continuación, se describirán las actividades antitumorales de los compuestos I de la presente invención. Los números de los compuestos ensayados en los ensayos 1 y 2 corresponden a los de los Ejemplos referidos en lo sucesivo.

40 Compuestos comparativos usados fueron los siguientes agentes antitumorales de la serie s-triazina o medicamentos para enfermedades dependientes de estrógeno:

Compuesto A: 2-(benzimidazol-1-il)-4-(trans-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (un compuesto típico descrito en la publicación internacional WO99/05138)

45 Compuesto B: 2-(2-metil-benzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina (un compuesto típico descrito en la publicación internacional WO99/05138)

Compuesto C: 2-(imidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina (compuesto típico descrito en la publicación internacional WO93/17009)

Compuesto D: hexametilmelamina (HMM)

Ensayo 1

50 En el ensayo se usaron células MCF-7 que eran comprobadas de cáncer de mama humano y se cultivaron rutinariamente bajo las condiciones de 37°C y 5% de CO₂, en medio MEM suplementado con suero de ternera fetal, 25 mM de HEPES y 0,1 mg/ml de kanamicina. Las células MCF-7 en una fase de crecimiento logarítmico se trataron con tripsina/AEDT para preparar una sola suspensión de células ajustada a 4,0x10⁴ células/ml en medio MEM

(suplementado con 10% de suero de ternera fetal, 25 mM de HEPES y 0,1 mg/ml de kanamicina). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron con medio RPMI 1640 (suplementado con 10% de suero de ternera fetal, 25 mM de HEPES y 0,1 mg/ml de kanamicina) a una concentración de $2,0 \times 10^{-9}$ – $2,0 \times 10^{-4}$ M.

5 Con la suspensión de células se rellenó una microplaca de 96 pocillos a una proporción de 0,1 ml por pocillo y se cultivó durante 24 horas para hacer que las células se adhirieran a la microplaca. Después, se añadió con 0,1 ml de solución de muestra y se cultivó a 37°C durante 72 horas en 5% de CO₂.

Concentraciones de inhibición del crecimiento del 50% (GI₅₀ μM) se calcularon a partir de inhibiciones del crecimiento a varias concentraciones de muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

10	Compuesto de ensayo	GI ₅₀ (μM)	Compuesto de ensayo	GI ₅₀ (μM)
	Compuesto 1	0,07	Compuesto A	2,2
	Compuesto 2	0,08	Compuesto B	3,7
15	Compuesto 3	0,27	Compuesto C	20
	Compuesto 5	0,06	Compuesto D	> 100
20	Compuesto 6	0,08		

Los resultados del ensayo anterior revelaron claramente que los compuestos de la presente invención mostraban con mucho superiores actividades antitumorales en células cancerosas de mama humano que los compuestos comparativos conocidos A, B, C y D.

25 Los compuestos de la presente invención eran también eficaces en ensayos in vitro usando células cancerosas de pulmón humano de células no pequeñas y de células cancerosas de colon humano y, por tanto, positivamente esperada es la aplicación de los compuestos de acuerdo con la presente invención en el tratamiento de varios cánceres sólidos humanos.

Ensayo 2

30 Se usaron ratones mutantes BALB/c carentes de sistema inmune en el cultivo de rutina de piezas de 2 mm cuadrados de WiDr de cáncer de colon humano que era trasplantado de forma subcutánea en la mama izquierda de cada uno de los ratones. Los ratones se separaron para ensayar en grupos cada uno de cinco ratones en el momento del tumor en su fase de crecimiento logarítmico. Las muestras preparadas disolviendo los compuestos de ensayo en solución salina fisiológica o suspendiéndolos en hidroxipropilcelulosa 1% (HPC), usando un mortero de ágata, se administraron de forma intraperitoneal en una proporción de 200 mg/kg, una vea al día y seis veces a la semana en total, durante dos semanas. Los ejes mayor y menor de la masa tumoral se midió en una base diaria para calcular el volumen del tumor. El volumen del tumor en cada día de medida se dividía por el del día de comienzo de la administración de la muestra para calcular la proporción relativa de crecimiento del tumor; y la proporción relativa de crecimiento del tumor de los grupos tratados (T) y el de grupo de control (C) se emplearon para calcular T/C (%). Los casos en que T/C (%) del último día era menor de 50% y el ensayo U de Mann-Whitney revelaba una diferencia significativa con la proporción de riesgo de un lado de 1% se juzgaba que era eficaz (+). Como resultado, el compuesto de acuerdo con la presente invención era eficaz mientras que el compuesto comparativo A era ineficaz.

A continuación, se hará una descripción de maneras de administración, formulaciones y dosificación de los compuestos de la presente invención donde se aplican en mamíferos, especialmente en humanos.

45 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados de forma oral o parenteral. En la administración oral, los compuestos pueden estar en la formulación de pastillas, pastillas revestidas, polvos, gránulos, cápsulas, microcápsulas, jarabes y similares; y en administración parenteral, en la formulación de inyecciones que pueden incluir formulación soluble de secado por congelación, supositorios y otros por el estilo. En la preparación de estas formulaciones pueden usarse excipiente, aglutinantes, lubricantes, desintegradores, suspensiones, emulsionantes, antisépticos, estabilizantes y agentes de dispersión farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, dextrina, celulosa cristalina, caolín, carbonato cálcico, talco, estearato magnésico, agua destilada y solución salina fisiológica.

55 La dosificación en humanos puede depender del estado de la enfermedad que ha de tratarse, de la edad y peso del paciente y otras cosas por el estilo. Una dosificación diaria de un adulto puede estar en el intervalo de 100 a 1.000 mg y puede darse en dosis divididas 2 o 3 veces al día.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, la presente invención se ilustra más específicamente con referencia a los siguientes Ejemplos de los compuestos. Debe señalarse, sin embargo, que la presente invención no se limita a estos Ejemplos.

Ejemplo de Referencia 1

5 2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-6-morfolinopirimidina (compuesto 1)

(1) 1,49 g (5,0 mmol) de 4-ter-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol disuelto en DMF (10 ml) se añadió con una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (0,91 g, 5,0 mol) a temperatura ambiente, y además se añadió con carbonato de potasio (0,55 g) y se agitó durante 5 horas. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo varias veces, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo, 8:1) para obtener 1,12 g (rendimiento: 50%) de 2-(4-ter-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4,6-dicloropirimidina.

10

(2) 386 mg (0,87 mmol) del 2-(4-ter-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4,6-dicloropirimidina obtenido disuelto en DMF (6 ml) se añadió con 2-pirrolidinmetanol (0,13 ml, 1,3 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió con carbonato de potasio (179 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener 291 mg (rendimiento: 64%) de 2-(4-ter-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-6-cloropirimidina.

15

(3) 281 mg (0,54 mmol) del 2-(4-ter-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-6-cloropirimidina obtenido añadido con morfolina (4,4 g, 50 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo, 2:3) para obtener 216 mg (rendimiento: 72%) de 2-(4-ter-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-6-morfolinopirimidina.

20

25

213 mg (0,38 mmol) del 2-(4-ter-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-6-morfolinopirimidina disuelto en THF (7 ml) anhidro se añadió con fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,4 ml, solución de THF 1M) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se añadió con agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo, 1:4) para obtener 101 mg (rendimiento: 60%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

30

Temperatura de fusión: 195-198°C

35

RMN (CDCl₃) δ: 2,0-2,1 (4H, m), 3,4-4,0 (12H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 5,36 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=8 Hz), 7,28 (1H, t, J=8 Hz), 7,58 (1H, br s), 7,58 (1H, t, J=54 Hz), 7,73 (1H, d, J=8 Hz)

MS m/z: 446 (M+)

Ejemplo 2

40 • 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina (compuesto 2)

(1) 500 mg (2,3 mmol) de 6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol disuelto en acetona (50 ml) se añadió con 2,4-dicloro-6-morfolino-1,3,5-triazina (542 mg, 2,3 mmol) a -15°C y después se añadió con carbonato de potasio (500 mg). La temperatura de la mezcla de reacción se elevó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo, 1:4) para obtener 272 mg (rendimiento: 28%) de 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazina.

45

(2) 150 mg (0,36 mmol) 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazina obtenido disuelto en DMF (6 ml) se añadió con hidrocloreto de 2,2-dimetilmorfolino (150 mg, 1,0 mmol) a -15°C y después se añadió con carbonato de potasio (500 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se vertió en agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo, 1:2) para obtener 130 mg (rendimiento: 73%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

50

Temperatura de fusión: 238°C (se descompone)

RMN (CDCl₃) δ: 1,27 (6H, s), 3,68 (2H, s), 3,7-3,9 (12H, m), 6,82 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,42 (1H, dt, J=9,6 Hz, J=53 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,3 Hz)

MS m/z: 494 (M+)

5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes materiales de partida.

- 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (compuesto 3)

Temperatura de fusión: 256°C (se descompone)

10 RMN (CD₃OD- CDCl₃ (1:1)) δ: 1,9-2,2 (4H, m), 3,68 (2H, s), 3,5-4,0 (11H, m), 4,39 (1H, br s), 6,84 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,58 (1H, t, J=5,3 Hz), 7,64 (1H, d, J=2,1 Hz)

MS m/z: 480 (M+)

- 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-6-morfolino-1,3,5-triazina (compuesto 4)

15 Temperatura de fusión: 194°C (se descompone)

RMN (CD₃OD- CDCl₃ 1:1) δ: 1,3-1,5 (2H, m), 1,8-2,1 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,9-3,2 (3H, m), 3,21 (3H, s), 3,5-3,8 (8H, m), 6,84 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,49 (1H, t, J=5,3 Hz), 7,80 (1H, d, J=2,2 Hz)

MS m/z: 507 (M+)

- 2-(2-difluorometil-5-hidroxibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina

20 Temperatura de fusión: >250°C

RMN (CDCl₃) δ: 3,8-4,0 (16H, m), 7,01 (1H, d, J=9Hz), 7,30 (1H, s), 7,54 (1H, t, J=53 Hz), 8,19 (1H, d, J=9 Hz)

MS m/z: 433 (M+)

Ejemplo 3:

- 2-(4-cloro-2-difluorometil-5-hidroxibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina (compuesto 6)

25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvieron 433 mg (1,00 mmol) de 2-(2-difluorometil-5-hidroxibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina. 433 mg (1,00 mmol) del compuesto obtenido disuelto en cloroformo (10 ml) se añadieron con N-clorosuccinimida (400 mg, 3,0 mmol) y se agitaron a 60°C durante 1 horas. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo varias veces con cloroformo, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol, 99:1) para obtener 189 mg (rendimiento: 44%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

30

Temperatura de fusión: >250°C

RMN (CDCl₃) δ: 3,7-3,9 (16H, m), 5,63 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=9 Hz), 7,51 (1H, t, J=5,3 Hz), 8,14 (1H, d, J=9 Hz)

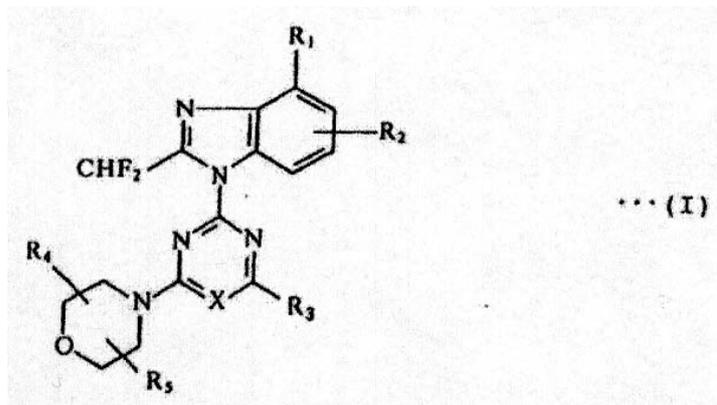
MS m/z: 467 (M+)

35 **Aplicabilidad Industrial**

Los compuestos de la presente invención muestran evidentemente con mucho una gran actividad antitumoral sin actividades inhibitoras de aromataasa en comparación con derivados de s-triazina y pirimidina convencionales y pueden ser aplicados al tratamiento sobre cánceres sólidos.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



5 en la que X representa átomo de nitrógeno o CH; R₁ representa átomo de halógeno; R₂ representa átomo de hidrógeno, hidroxilo o amino; R₃ representa morfolino (que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆), pirrolidinilo (que puede estar sustituido con hidroxilo-alquilo C₁-C₆) o NR₆R₇ [R₆ representa alquilo C₁-C₆ y R₇ representa piperidinilo (que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆)]; representando cada R₄ y R₅ un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆.

2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es cloro.

10 3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es cloro y R₂ es amino.

4.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es cloro, R₂ es amino, R₃ es dimetilmorfolino, siendo cada R₄ y R₅ un átomo de hidrógeno, y X es un átomo de nitrógeno.

5.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es cloro y R₂ es hidroxilo.

15 6.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es cloro, R₂ es hidroxilo, R₃ es morfolino, siendo cada R₄ y R₅ un átomo de hidrógeno, y X es un átomo de nitrógeno.

7.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula I es 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina, 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina, 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-6-morfolino-1,3,5-triazina, o 2-(4-cloro-2-difluorometil-5-hidroxibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina.

20 8.- Un compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como agente antitumoral.

9.- Un compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como un componente activo antitumoral junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica.