

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 056**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2005 E 05727794 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1741714**

54 Título: **Compuesto heterocíclico y agente anti tumores malignos que comprende el mismo como componente eficaz**

30 Prioridad:

31.03.2004 JP 2004103273

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

05.04.2013

73 Titular/es:

**ZENYAKU KOGYO KABUSHIKIKAISHA (100.0%)
6-15, Otsuka 5-chome, Bunkyo-ku
Tokyo 112-8650, JP**

72 Inventor/es:

**KAWASHIMA, S.;
MATSUNO, T.;
YAGUCHI, S.;
TSUCHIDA, Y.;
SAITOH, K. y
WATANABE, T.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 400 056 T3

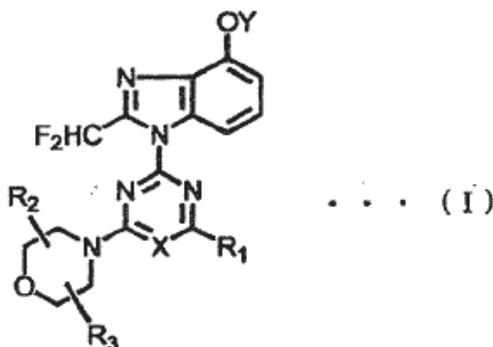
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuesto heterocíclico y agente anti tumores malignos que comprende el mismo como componente eficaz.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos representados por la fórmula I y a agentes anti tumores malignos que comprenden los compuestos heterocíclicos como componentes eficaces:



en donde X representa un átomo de nitrógeno o CH; Y representa alquilo C₁-C₆; R₁ representa morfolino (que puede estar sustituido con uno a cuatro alquilos C₁-C₆); y R₂ y R₃ representan cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

10 **Antecedentes de la técnica**

- Se han realizado investigaciones sobre los derivados de s-triazina (1,3,5-triazina) y pirimidina en los campos de las resinas sintéticas, fibras sintéticas, tintes y compuestos químicos para la agricultura y se ha sintetizado un gran número de tales compuestos. En el campo de los productos farmacéuticos, se han realizado investigaciones con respecto a las actividades antitumorales, antiinflamatorias, analgésicas y antiespasmódicas. Especialmente, es bien conocida la hexametilmelamina (HMM) que ha sido desarrollada como un análogo del agente anticáncer trietilenmelamina (TEM) (véase, por ejemplo, la referencia no patente 1).

- 15 La trietilenmelamina es conocida como agente alquilante y es un derivado de la s-triazina que tiene actividad antitumoral citotóxica. La hexametilmelamina ha sido comercializada en Europa con indicaciones para el tratamiento del cáncer de ovario y del cáncer de pulmón de células pequeñas, y ha resultado atractiva su acción sobre los cánceres sólidos.

- 20 Entre los derivados de s-triazina, los derivados de imidazolil-s-triazina que presentan actividades inhibitoras de la aromatasa citotóxicas y selectivas se han propuesto como medicamentos para las enfermedades dependientes de estrógenos tales como la endometriosis, ovario poliquístico, mastopatía, carcinoma endometrial y cáncer de mama (véase, por ejemplo, la referencia de patente 1).

- 25 Con el fin de expandir las actividades antitumorales de la hexametilmelamina y reducir las actividades inhibitoras de la aromatasa de los derivados de imidazolil-s-triazina, los autores de esta invención, han realizado estudios para encontrar derivados de s-triazina y pirimidina con reemplazo del anillo de imidazol por el anillo de bencimidazol (véase, por ejemplo, las referencias de patentes 2 y 3).

- 30 Se han desarrollado estudios para el incremento adicional de las actividades antitumorales de estos compuestos con el fin de encontrar derivados de s-triazina y pirimidina con sustituyentes específicos en la posición 2 del anillo de bencimidazol (véase, por ejemplo, la referencia de patente 4).

Referencia no patente 1: B. L. Johnson *et al.* Cancer, 42: 2157-2161 (1978)

Referencia de patente 1: WO93/17009

Referencia de patente 2: WO99/05138

- 35 Referencia de patente 3: WO00/43385

Referencia de patente 4: WO02/088112

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

Sin embargo, en la referencia no patente 1, todavía hay margen para la mejora sobre la hexametilmelamina con respecto a su espectro antitumoral y a la intensidad de las actividades antitumorales frente a los cánceres sólidos. En cuanto a los derivados de imidazolil-s-triazina en la referencia de patente 1, éstos están limitados en cuanto a su aplicación ya que presentan actividades inhibitoras de la aromatasas considerablemente más altas que sus actividades citotóxicas y su aplicación a pacientes cancerosos diferentes de los que sufren enfermedades dependientes de estrógenos puede llevar al desarrollo de efectos secundarios tales como trastornos menstruales debido a la falta de estrógenos. Todavía hay por lo tanto, fuertes demandas de medicamentos sin actividades inhibitoras de la aromatasas y que sean eficaces para los cánceres sólidos.

En los compuestos presentados en las referencias de patentes 2 y 3, las actividades inhibitoras de la aromatasas se reducen al reemplazar el anillo de imidazol por el anillo de bencimidazol; sin embargo, todavía hay margen para la mejora con respecto a sus actividades antitumorales. En los compuestos presentados en la referencia de patente 4, sus actividades antitumorales *in vitro* son excelentes ya que tienen sustituyentes específicos en la posición 2 del anillo de bencimidazol; sin embargo, los compuestos que tienen además hidroxilo en el anillo de bencimidazol tienen insuficientes propiedades farmacocinéticas y no pueden alcanzar efectos antitumorales suficientes a través de la administración oral.

Medios o medidas para resolver los problemas

Los autores de esta invención, han desarrollado además estudios para descubrir que los compuestos heterocíclicos representados por la fórmula I que tienen alcoxi C₁-C₆ en la posición 4 del anillo de bencimidazol, presentan una notable mejora en las propiedades farmacocinéticas y excelentes actividades antitumorales, completando de este modo la presente invención.

Los términos utilizados para la definición de las letras en la fórmula I, por la que se representan los compuestos heterocíclicos de la presente invención, serán definidos y aclarados con ejemplos en el texto que sigue.

El término "C₁-C₆" se refiere a un grupo que tiene 1 a 6 átomos de carbono a menos que se indique otra cosa.

El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo o *n*-hexilo.

Los compuestos según la presente invención pueden ser como sigue, pero la presente invención no se limita a estos compuestos.

- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(3,3-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(*trans*-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(2,2,5,5-tetrametilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina
- 2-(2-difluorometil-4-etoxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4,6-bis(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(*trans*-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4,6-bis(*cis*-2,6-dimetilmorfolino)pirimidina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolinopirimidina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(2,2,5,5-tetrametilmorfolino)-6-morfolinopirimidina
- 2-(2-difluorometil-4-etoxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolinopirimidina
- 2-(2-difluorometil-4-etoxibencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina

- 2-(2-difluorometil-4-etoxibencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina

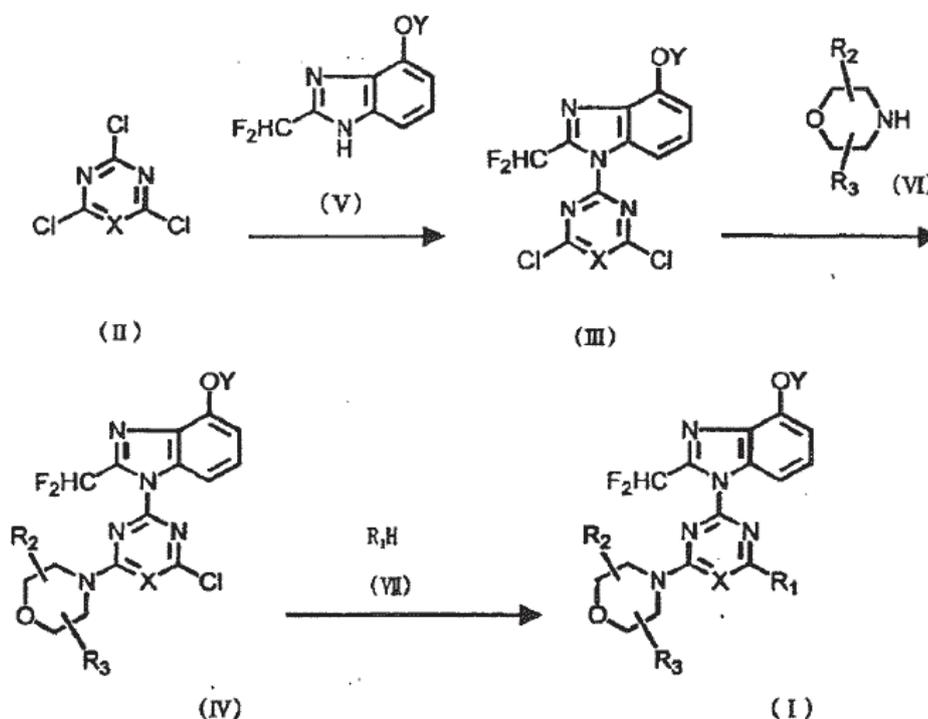
Son especialmente preferibles como compuestos de la presente invención los compuestos de la fórmula I con metoxi como sustituyente en la posición 4 del anillo de bencimidazol.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos en la estructura. Se debe entender que los isómeros debidos a tales átomos de carbono asimétricos o la mezcla de cualquiera de los isómeros están incluidos en la categoría de los compuestos según la presente invención.

Procedimientos de producción

- 10 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula I se pueden preparar, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción, haciendo reaccionar cloruro cianúrico o 2,4,6-tricloropirimidina (compuesto II) como material de partida con el compuesto de bencimidazol (compuesto V), compuesto de morfolina (compuesto VI) y R₁H (compuesto VII) sucesivamente, en el orden citado.

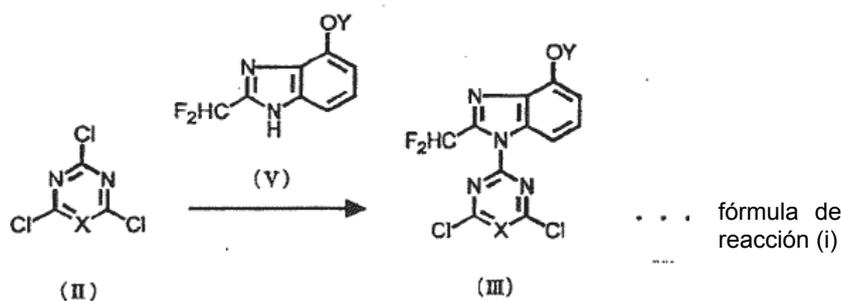
Fórmula de reacción



en donde R₁, R₂, R₃, X e Y son como se han definido antes.

- 15 A continuación, se describirán los respectivos procedimientos de producción.

1) Procedimiento de producción (i) del intermedio III:



en donde X e Y son como se han definido antes.

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

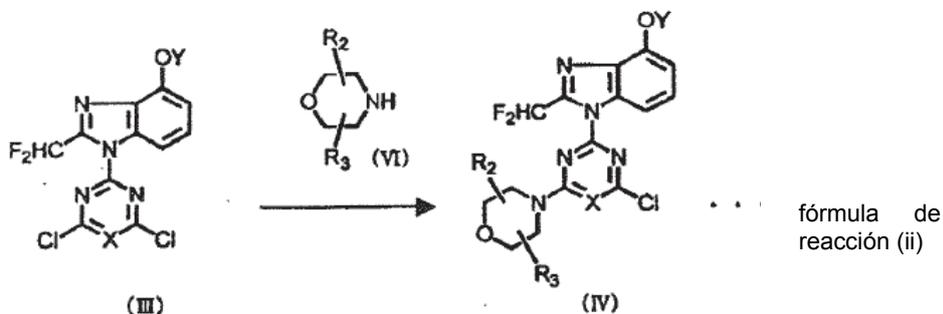
5

El agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno utilizado 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, por ejemplo, acetona, tolueno, hexano, xileno, dioxano, tetrahidrofurano o dicloroetano o N,N-dimetilformamida (DMF).

10 En esta reacción, se utilizan 0,5-1,2 moles del compuesto V por mol del compuesto II en presencia de 0,5-2 moles del agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno. Se realiza la reacción a la temperatura de -15 °C-5 °C durante 0,5-2 horas, y después a la temperatura ambiente durante 2-50 horas.

Se debe observar que el compuesto V se puede utilizar también como el agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno.

15 2) Procedimiento de producción (ii) del intermedio IV



en donde R₂, R₃, X e Y son como se han definido antes.

En el disolvente, el intermedio III obtenido en el procedimiento de producción (i) mencionado antes, se hace reaccionar con el compuesto de morfolina (compuesto VI) en presencia de un agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno para obtener el intermedio IV. El agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno utilizado en esta reacción puede ser el mismo que el del procedimiento de producción (i) mencionado antes. El disolvente utilizado puede ser DMF, acetona, tolueno, xileno, dicloroetano o diclorometano.

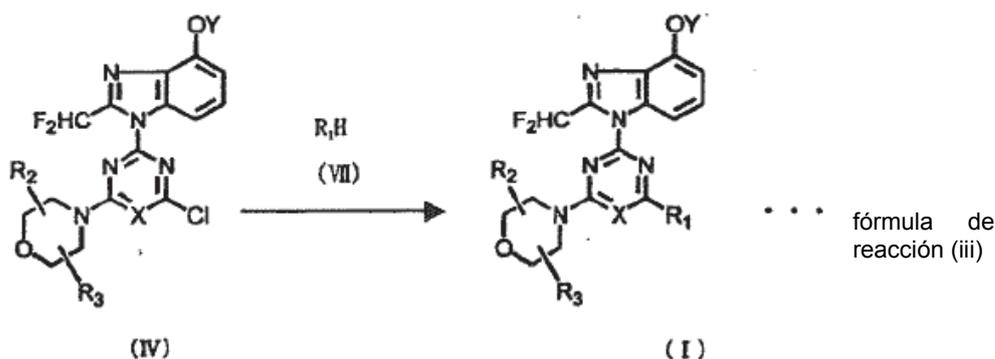
20

En esta reacción, se utilizan 1-10 moles del compuesto VI por mol del intermedio III y en presencia de 1-10 moles del agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno. La reacción se realiza a la temperatura de -5 °C-0 °C durante 0,5-20 horas, y después a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante 0,5-5 horas.

25

Se debe observar que el compuesto VI se puede utilizar también como el agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno.

3) Procedimiento de producción (iii) del compuesto I



en donde R_1 , R_2 , R_3 , X e Y son como se han definido antes.

5 En el disolvente, se hace reaccionar el intermedio IV obtenido en el procedimiento de producción (ii) mencionado antes, con R_1H (compuesto VII) en presencia de un agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno para obtener el compuesto I según la presente invención.

El agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno utilizado en esta reacción puede ser el mismo que el del procedimiento de producción (i) mencionado antes. El disolvente utilizado puede ser, por ejemplo, DMF, dimetilsulfóxido (DMSO), xileno o dicloroetano. Se debe observar que el compuesto VII se puede utilizar también como el disolvente.

10 En esta reacción, se utilizan 1-10 moles de R_1H (compuesto VII) por mol del intermedio IV a una temperatura entre la temperatura ambiente y 140 °C durante 0,1-16 horas. En el caso de la reacción en presencia del agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno, se utilizan 1-10 moles del agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno por mol del intermedio IV. Se debe observar que el compuesto VII se puede utilizar también como el agente de atrapamiento de cloruro de hidrógeno.

15 En dicha producción del compuesto I y cuando los compuestos VI y VII son iguales, los procedimientos de producción (ii) y (iii) se pueden llevar a cabo en una única etapa para obtener el compuesto I. En este caso, las condiciones de reacción son como se han mencionado antes con respecto al procedimiento de producción (ii) excepto que se utilizan 2-10 moles del compuesto VI o VII por mol del compuesto III y que la reacción se lleva a cabo a la temperatura de -10 °C-5 °C durante 0,1-5 horas, y después a una temperatura entre la temperatura ambiente y 120 °C durante 3-50 horas.

20 Cuando el compuesto V, VI o VII utilizado en el procedimiento de producción (i), (ii) o (iii) tiene una reactividad baja, es preferible que cada procedimiento de producción se lleve a cabo después de tratamiento con hidruro de sodio. En el caso de que se utilice hidruro de sodio, se utilizan 1,0-1,2 moles de hidruro de sodio por mol del material de partida en el procedimiento de producción (compuesto II, III o IV).

25 Los procedimientos de producción (i), (ii) y (iii) mencionados antes se pueden llevar a cabo en cualquier orden intercambiable. En tal caso, se pueden variar las condiciones de reacción hasta un grado obvio para los expertos en la técnica.

30 Los productos resultantes en los respectivos procedimientos de producción mencionados antes se pueden separar y purificar, según sea necesario, mediante un método habitual tal como extracción, concentración, neutralización, filtración, recristalización o cromatografía en columna.

A continuación, se describirán las propiedades farmacocinéticas y las actividades antitumorales del compuesto I de la presente invención. Los números de los compuestos sometidos a ensayo en los ensayos 1 y 2 corresponden a los que aparecen en los Ejemplos a los que se hace referencia más adelante en esta memoria.

35 Como compuestos comparativos se utilizan los siguientes compuestos con hidroxilo en la posición 4 del anillo de bencimidazol que están incluidos en el ámbito de las reivindicaciones de la referencia de patente 4 mencionada antes y que es cercana a la presente invención.

Compuesto A: 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-bencimidazol-1-il)-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina

Compuesto B: 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-bencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina

Compuesto C: 2-(2-difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-(cis-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina

Compuesto D: 2-(2-difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-(trans-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina

Ensayo 1 (Estudio farmacocinético)

5 El estudio farmacocinético se realizó utilizando ratones machos BDF1 de seis semanas de edad. El compuesto de ensayo se disolvió en diclorometano junto con hidroxipropilcelulosa (de bajo peso molecular) (HPC(L)) en una proporción de 2,5 veces el peso del fármaco, se secó a presión reducida y se suspendió en agua destilada de forma que se tuviera una concentración del fármaco de 20 mg/mL. El compuesto de ensayo se administró oralmente de manera forzada a los ratones en ayunas durante 16 horas con una dosis de 200 mg/kg. Una, dos, cuatro, ocho y 24 horas después de la administración, se recogió sangre de la órbita de dos ratones para obtener suero. A 100 µL del suero obtenido se añadieron solución del patrón interno y 1 mL de agua destilada y después se extrajeron de la mezcla resultante el compuesto de ensayo y la sustancia patrón interno mediante éter dietílico. Se evaporaron a sequedad las capas orgánicas a presión reducida y se disolvieron los residuos en eluyente para obtener la muestra para medida por HPLC. Se realizó el análisis por HPLC con columna de fase inversa y el eluyente utilizado fue acetonitrilo-tampón de fosfato (pH 2,5). Se calculó la concentración de fármaco en el suero de ensayo mediante la curva de calibración ($Y = aX + b$) obtenida a partir de la sustancia patrón. Se calculó el área bajo la curva (AUC_{1h-24h}) a partir de la concentración de fármaco en el suero, utilizando el programa WinNonlin (producido por la firma Pharsight, ver. 4.01). Los resultados son como se muestran en la Tabla 1 que sigue.

Tabla 1

Compuesto de ensayo	AUC_{1h-24h} (µg · h/ml)	Compuesto de ensayo	AUC_{1h-24h} (µg · h/ml)
compuesto 1	332	compuesto A	17
compuesto 2	146	compuesto B	5
compuesto 3	87	compuesto C	17
compuesto 4	138	compuesto D	68
compuesto 9	88		

20 Se deduce de los resultados del ensayo anterior que los compuestos según la presente invención con metoxi o etoxi en la posición 4 del anillo de bencimidazol presentan aparentemente una biodisponibilidad mucho mejor que la de los compuestos comparativos conocidos A, B, C y D con hidroxilo en la posición 4 del anillo de bencimidazol. Tiene lugar un incremento sustancial de la AUC_{1h-24h} debido al hecho de que los compuestos de la presente invención se diferencian grandemente de los compuestos comparativos en perfiles tales como el aumento de la concentración máxima de fármaco (C_{max}) y la extensión de la semivida sérica ($T_{1/2}$).

Ensayo 2 (Ensayo antitumoral *in vivo*)

30 Se hizo crecer un cáncer de colon humano WiDr como un tumor subcutáneo en ratones lampiños BALB/c mutantes. Se trasplantaron fragmentos de tumor como cubos de 2 mm de manera subcutánea en el flanco izquierdo del ratón lampiño. Cuando el tumor alcanzó la fase de crecimiento logarítmico, se dividieron los ratones aleatoriamente en grupos de ensayo que consistían en cinco ratones por grupo. Se prepararon las muestras disolviendo el compuesto de ensayo en diclorometano con una relación de compuesto de ensayo a HPC(L) de 1:2,5, se secaron a presión reducida y se suspendieron en agua destilada. Después se administraron las muestras oralmente con una tasa de compuesto de ensayo de 100 mg/kg, una vez al día y seis veces a la semana en total, durante dos semanas. Se midieron la longitud y la anchura de la masa tumoral diariamente para calcular el volumen del tumor. El volumen del tumor en cada día de medida se dividió por el del día de inicio de la administración de la muestra para calcular la velocidad relativa de crecimiento del tumor; y se utilizaron la velocidad relativa de crecimiento del tumor de los grupos tratados (T) y la del grupo control (C) para calcular T/C (%). Se evaluaron como eficaces (+) los casos en los que la T/C (%) del último día fue inferior al 50 % y en los que una prueba U de Mann-Whitney reveló una diferencia significativa con un índice de riesgo unilateral del 1 %.

40 Los resultados de los compuestos típicos según la presente invención son como se muestran en la Tabla 2 que sigue.

Tabla 2

Compuesto de ensayo	T/C (%)	Evaluación	Compuesto de ensayo	T/C (%)	Evaluación
compuesto 1	35,7	+	compuesto A	78,3	-
compuesto 2	28,8	+	compuesto B	88,4	-

Se deduce de los resultados del ensayo anterior que los compuestos según la presente invención con metoxi en la posición 4 del anillo de bencimidazol son eficaces (+) y que los compuestos comparativos con hidroxilo en la posición 4 del anillo de bencimidazol son ineficaces (-).

5 Queda claro por los ensayos 1 y 2 que los compuestos de la presente invención presentan una notable mejora en las propiedades farmacocinéticas. Tal mejora dio como resultado una excelente actividad antitumoral en el ensayo antitumoral *in vivo*. Esto fue apoyado también por los resultados de la Tabla 3 que sigue que muestra los resultados del ensayo antitumoral *in vitro* (ensayos comparativos en concentraciones de inhibición del crecimiento del 50 % (GI₅₀ μM) para el cáncer de colon humano WiDr). Aunque en el ensayo antitumoral *in vitro* los compuestos A y B presentan efectos mucho mejores que los compuestos de la presente invención, en el ensayo antitumoral *in vivo* mencionado antes los compuestos de la presente invención presentan actividades antitumorales más intensas que las de los compuestos comparativos.

Tabla 3

Compuesto de ensayo	GI ₅₀ (μM)	Compuesto de ensayo	GI ₅₀ (μM)
compuesto 1	0,45	compuesto A	0,15
compuesto 2	0,14	compuesto B	0,09

15 Los compuestos de la presente invención también fueron eficaces en los ensayos *in vitro* que utilizan células de cáncer de colon humano, células de cáncer de pulmón humano, células de cáncer de mama humano o células de cáncer de próstata humano y por lo tanto, se espera realmente la aplicación de los compuestos según la presente invención en el tratamiento de diversos cánceres sólidos humanos.

20 A continuación, se hará una descripción de las vías de administración, de las formas farmacéuticas y de la cantidad administrada de los compuestos de la presente invención cuando se aplican a los mamíferos, especialmente al ser humano.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral. En la administración oral, los compuestos pueden estar en las formas farmacéuticas de comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas, microcápsulas, jarabes y similares; y en la administración parenteral, en la forma de inyecciones que pueden incluir las formas liofilizadas solubles, de supositorios y similares. En la preparación de estas formas, se pueden usar excipientes, agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes, de suspensión, emulsionantes, antisépticos, estabilizantes y agentes dispersantes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, dextrina, celulosa cristalina, caolín, carbonato de calcio, talco, estearato de magnesio, agua destilada y solución salina fisiológica.

30 Las dosis para los seres humanos pueden depender del estado de la enfermedad a tratar, de la edad y peso del paciente y similares. Una dosis diaria para un adulto puede estar en el intervalo de 50 a 500 mg y se puede administrar una vez al día o en dosis divididas al día.

Efecto de la invención

35 Los compuestos según la presente invención presentan una mejora notable en las propiedades farmacocinéticas, tienen actividades antitumorales mucho más intensas, sin tener actividades inhibitoras de la aromatasas, que los derivados convencionales de s-triazina y pirimidina y se pueden aplicar al tratamiento de los cánceres sólidos.

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. Sin embargo se debe observar que la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1

40 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (compuesto 1)

45 (1) A una solución de 2-difluorometil-4-metoxibencimidazol (9,03 g, 45,6 mmol) en DMF (100 ml), se añadió NaH al 60 % (1,82 g, 45,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió la solución de reacción a una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (15,7 g, 92,1 mmol) en DMF (100 ml) y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la solución de reacción sobre agua y se recogieron los cristales precipitados por filtración y se lavaron suficientemente y sucesivamente con hexano y éter, y se secaron al aire para obtener 12,3 g (rendimiento: 78 %) de 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4,6-dicloropirimidina.

- (2) A la solución de la 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4,6-dicloropirimidina obtenida (12,3 g, 35,7 mmol) en DMF (150 ml), se añadieron sucesivamente cis-2,6-dimetilmorfolina (6,63 ml, 53,7 mmol) y carbonato de potasio (7,35 g) a temperatura ambiente. Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo unas cuantas veces. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente a presión reducida y se lavó el residuo suficientemente y sucesivamente con hexano y éter, y se secó al aire para obtener 14,4 g (rendimiento: 95 %) de 4-cloro-2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolino)pirimidina.
- (3) A la 4-cloro-2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-6-(cis-2,6-dimetilmorfolino)pirimidina (14,4 g, 34 mmol) obtenida, se añadió morfolina (275 ml, 3,15 mol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y se recogieron por filtración los cristales precipitados, se lavaron suficientemente y sucesivamente con hexano, éter y acetato de etilo, y se secaron al aire para obtener 13,7 g (rendimiento: 86 %) de 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina.
- Punto de fusión: 132-134 °C.
 NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (6H, d, J=6Hz), 2,6-2,7 (2H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 4,05 (3H, s), 4,1-4,2 (2H, m), 5,49 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8Hz), 7,33 (1H, t, J=8Hz), 7,42 (1H, t, J=54Hz), 7,78 (1H, d, J=8Hz)
 MS m/z: 474 (M⁺)
- De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los correspondientes materiales de partida.
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (compuesto 2)
 Punto de fusión: 166-168 °C.
 NMR (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, s), 3,49 (2H, s), 3,4-3,9 (12H, m), 4,05 (3H, s), 5,47 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8Hz), 7,32 (1H, t, J=8Hz), 7,41 (1H, t, J=54Hz), 7,78 (1H, d, J=8Hz)
 MS m/z: 474 (M⁺)
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(cis-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (compuesto 3)
 Punto de fusión: 176-178 °C.
 NMR (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, d, J=5Hz), 1,22 (3H, d, J=5Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,6-4,1 (13H, m), 4,05 (3H, s), 5,47 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8Hz), 7,32 (1H, t, J=8Hz), 7,42 (1H, t, J=53Hz), 7,78 (1H, d, J=8Hz)
 MS m/z: 474 (M⁺)
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(trans-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (compuesto 4)
 Punto de fusión: 101-103 °C.
 NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (6H, d, J=6Hz), 3,3-4,2 (14H, m), 4,05 (3H, s), 5,46 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8Hz), 7,32 (1H, t, J=8Hz), 7,42 (1H, t, J=53Hz), 7,78 (1H, d, J=8Hz)
 MS m/z: 474 (M⁺)
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolinopirimidina (compuesto 5)
 Punto de fusión: 203-205 °C.
 NMR (CDCl₃) δ: 3,6-3,9 (16H, m), 4,05 (3H, s), 5,50 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8Hz), 7,32 (1H, t, J=8Hz), 7,43 (1H, t, J=54Hz), 7,78 (1H, d, J=8Hz)
 MS m/z: 446 (M⁺)
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina (compuesto 6)
 Punto de fusión: 235-237 °C.
 NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (6H, d, J=6Hz), 3,56 (2H, s), 3,8-4,0 (12H, m), 4,05 (3H, s), 6,82 (1H, d, J=8Hz), 7,34 (1H, t, J=8Hz), 7,44 (1H, t, J=54Hz), 7,86 (1H, d, J=8Hz)
 MS m/z: 475 (M⁺)
- 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(2,2,5,5-tetrametilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina (compuesto 7)
 Punto de fusión: 209-211 °C.
 NMR (CDCl₃) δ: 1,57 (6H, s), 1,60 (6H, s), 2,6-2,8 (2H, m), 3,6-3,9 (8H, m), 4,05 (3H, s), 4,5-4,6 (2H, m), 6,81 (1H, d, J=8Hz), 7,36 (1H, t, J=8Hz), 7,47 (1H, t, J=54Hz), 7,88 (1H, d, J=8Hz)
 MS m/z: 503 (M⁺)
- 2-(2-difluorometil-4-etoxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolinopirimidina (compuesto 8)
 Punto de fusión: 188-190 °C.
 NMR (CDCl₃) δ: 1,56 (3H, t, J=7Hz), 3,6-3,9 (16H, m), 4,32 (2H, q, J=7Hz), 5,51 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8Hz), 7,27 (1H, t, J=8Hz), 7,42 (1H, t, J=54Hz), 7,76 (1H, d, J=8Hz)
 MS m/z: 460 (M⁺)

2-(2-difluorometil-4-etoxibencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (compuesto 9)

Punto de fusión: 114-116 °C.

NMR (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, s), 1,56 (3H, t, J=7Hz), 3,49 (2H, s), 3,5-3,9 (12H, m), 4,32 (2H, q, J=7Hz), 5,47 (1H, s), 6,78 (1H, d, J=8Hz), 7,30 (1H, t, J=8Hz), 7,41 (1H, t, J=53Hz), 7,76 (1H, d, J=8Hz)

5 MS m/z: 488 (M⁺)

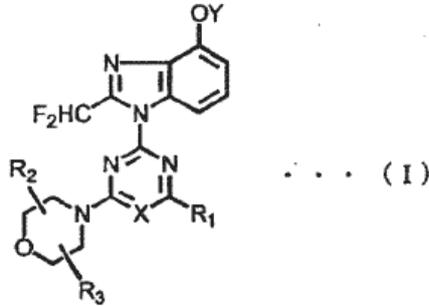
Capacidad de explotación en la industria

Se espera realmente la aplicación de los compuestos de la presente invención al tratamiento de diferentes cánceres sólidos humanos tales como el cáncer de colon humano, cáncer de pulmón humano, cáncer de mama humano o cáncer de próstata humano.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula I:



- 5 en donde X representa un átomo de nitrógeno o CH; Y representa alquilo C₁-C₆; R₁ representa morfolino (que puede estar sustituido con uno a cuatro alquilos C₁-C₆); y R₂ y R₃ representan cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde X es CH, Y es metilo, R₁ es morfolino, y cada uno de R₂ y R₃ es metilo.
- 10 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula I es 2-(2-difluorometil-4-metoxibenzimidazol-1-il)-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula I es 2-(2-difluorometil-4-metoxibenzimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina.
5. Un agente anti tumores malignos que contiene al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, como un componente eficaz.
- 15 6. Una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, como un componente activo anti tumores malignos junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.