

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 289**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2012 PCT/EP2012/077059**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13098393**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2012 E 12808851 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2797898**

54 Título: **Derivados de piperazinilo para el tratamiento de cánceres**

30 Prioridad:

30.12.2011 FR 1162586

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

23.03.2017

73 Titular/es:

**PITTY, MARC-HENRY (100.0%)
31 Avenue JB Clément
92100 Boulogne - Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**CARNIATO, DENIS;
BRIAND, JEAN-FRANÇOIS;
GUTMANN, MATHIEU;
BUSNEL, OLIVIER;
BOUGERET, CÉCILE;
DEPREZ, BENOIT y
JAILLARDON, KARINE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 606 289 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazinilo para el tratamiento de cánceres.

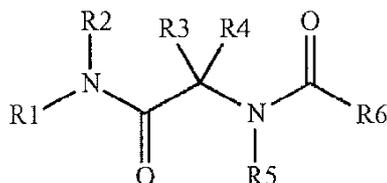
5 La presente invención se refiere a compuestos piperazinilos útiles en particular para el tratamiento del cáncer, así como a las composiciones que los contienen y a su procedimiento de preparación.

Con el alargamiento de la vida, el cáncer, una de las principales causas de mortalidad en el mundo, afecta cada vez a más personas y sigue siendo difícil de curar.

10 El desarrollo de resistencia a los agentes anticancerosos es un problema serio que restringe considerablemente el tratamiento de numerosos tipos de cánceres. La baja tolerancia a un agente va frecuentemente acompañada de resistencia cruzada a una variedad de otros agentes. Esta resistencia múltiple a los agentes anticancerosos (Multidrug Resistance, MDR), es causada por numerosos mecanismos de los cuales sólo un pequeño número está bien caracterizado. Estos mecanismos incluyen un aumento del eflujo de los medicamentos, un aumento de las capacidades de desintoxicación de la célula, una alteración de las dianas moleculares afectadas por estos agentes anticancerosos, una modificación del sistema de reparación del ADN, así como una modificación de las vías apoptóticas (Baguley, *Mol. Biotechnol.*, 2010, 46, 308-316; Gatti *et al.*, *Methods Mol. Med.* 2005, 111, 127-148; Longley *et al.*, *J. Pathol.* 2005, 205, 275-292; Kohno *et al.*, *Eur. J. Cancer* 2005, 41, 2577-2586).

20 El desarrollo de tratamientos anticancerosos que pueden evitar estos mecanismos de resistencia es un desafío importante y hasta ahora los ensayos iniciados han dado pocos resultados.

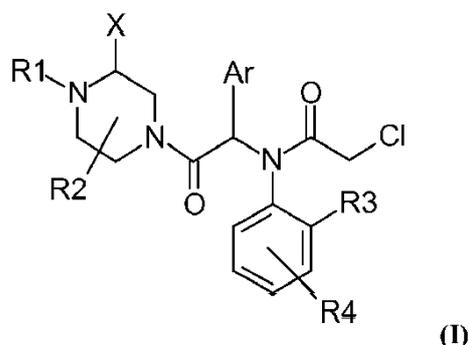
25 Unos agentes anticancerosos más particularmente destinados al tratamiento de un cáncer resistente a una quimioterapia se describen en el documento WO 2009/150248. Responden a la fórmula general (I) siguiente:



30 en la que R1 y R2 pueden formar, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo tal como un grupo piperazinilo eventualmente sustituido, estando los únicos compuestos ejemplificados eventualmente sustituidos sobre el átomo de nitrógeno de la piperazina.

35 Los inventores de la presente solicitud de patente han descubierto de manera sorprendente que la introducción de un sustituyente X en alfa del segundo átomo de nitrógeno de la piperazina (véase la fórmula (I) más adelante) permitía mejorar las propiedades fisicoquímicas de los compuestos, en particular sus solubilidades, sus propiedades farmacocinéticas así como sus actividades biológicas.

40 La presente solicitud de patente tiene por lo tanto más particularmente por objeto un compuesto piperazinilo sustituido de fórmula general (I) siguiente:



(I)

45 así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, en particular una mezcla de enantiómeros, y en particular una mezcla racémica,

en la que:

- X representa un grupo alquilo (C₁-C₆), fenilo, bencilo, C(O)OR₅, o C(O)NHR₅,

- R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C(O)H, C(O)R6, o C(O)OR6,
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), o R2 forma con R1 o X una cadena hidrocarbonada saturada con el fin de formar un anillo de 5 o 6 miembros, en particular de 5 miembros,
- R3 representa un átomo de hidrógeno o un halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆),
- R4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, CN, NO₂, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ariloxi, benciloxi, o heteroariloxi, estando eventualmente dicho grupo sustituido con uno o varios átomos de halógeno,
- Ar representa un grupo tiofenilo o un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, y
- R5 y R6 representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆), aril-alquilo (C₁-C₆) o arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Por "halógeno", se entiende, en el sentido de la presente invención, un átomo de flúor, de bromo, de cloro o de yodo. Ventajosamente, se trata de un átomo de flúor, de bromo o de cloro.

Por grupo "alquilo", se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que comprende ventajosamente de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Puede tratarse en particular de los grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo o n-hexilo. Ventajosamente se trata de un grupo metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo o isobutilo.

Llegado el caso, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o varios átomos de halógeno, en particular bromo, cloro y flúor y ventajosamente flúor. Se tratará en particular en este caso del grupo -CF₃.

Por grupo "alcoxi", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno. Unos ejemplos de grupo alcoxi son el grupo metoxi, etoxi, isopropoxi o también terc-butoxi. Ventajosamente, se trata del metoxi o del terc-butoxi, y aún más ventajosamente, se trata del metoxi.

Llegado el caso, el grupo alcoxi puede estar sustituido con uno o varios átomos de flúor. En este caso, se tratará ventajosamente del grupo -OCHF₂ o -OCF₃, en particular -OCF₃.

Por grupo "arilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo aromático, que comprende preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o varios anillos unidos. Ventajosamente, se trata del fenilo.

Por grupo "heteroarilo", se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo arilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o varios átomos de carbono han sido sustituidos con uno o varios heteroátomos, ventajosamente 1 a 4, y aún más ventajosamente 1 a 2, tales como, por ejemplo unos átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno. Ventajosamente, se trata de un grupo furilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidilo, quinolinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo o 1,2,3-benzotriazolilo.

Por grupo "ariloxi", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente, unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno. Se trata ventajosamente de un grupo feniloxi.

Por grupo "heteroariloxi", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno. Se trata ventajosamente de un grupo piridiniloxi.

Por grupo "aril-alquilo (C₁-C₆)", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente unido al resto de la molécula por medio de un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. Ventajosamente, se trata de un grupo bencilo o 1-fenetilo, y aún más ventajosamente de un bencilo.

En la presente invención, se entiende por "farmacéuticamente aceptable" lo que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera no deseable, y que es aceptable para uso veterinario así como en la farmacopea humana.

Por "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, se entiende designar en la presente invención unas sales que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales comprenden:

(1) los hidratos y los solvatos,

5 (2) las sales de adición de ácido formadas con unos ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o formadas con unos ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etano-sulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalenosulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tátrico, el ácido tártrico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético y similares, ventajosamente, será el ácido clorhídrico; y

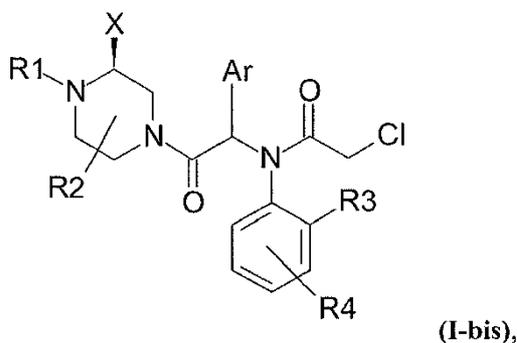
15 (3) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original está o bien sustituido con un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino (Na^+ , K^+ o Li^+ por ejemplo), un ión de metal alcalinotérreo (como Ca^{2+} o Mg^{2+}) o un ión de aluminio; o bien coordinándose con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio.

20 En la presente invención, se entiende designar por "estereoisómeros", en el sentido de la presente invención, unos diaestereoisómeros o unos enantiómeros. Se trata por lo tanto de isómeros ópticos. Los estereoisómeros que no son unas imágenes en un espejo el uno del otro se designan así como "diaestereoisómeros", y los estereoisómeros que son unas imágenes no superponibles en un espejo se designan como "enantiómeros".

25 Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina centro quiral.

Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina mezcla racémica.

30 Los compuestos según la presente invención podrán en particular responder a la fórmula (I-bis) siguiente:



35 siendo el átomo de nitrógeno que lleva el grupo X entonces de configuración (S).

Ventajosamente, X representará un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), en particular alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo o bencilo.

40 Ventajosamente, R1 representará un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, o $\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, en particular un átomo de hidrógeno.

Ventajosamente, R2 representará un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), tal como metilo.

Ventajosamente, R3 representará un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), tal como metilo.

45 Ventajosamente, R4 representará un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), o ariloxi, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, en particular de flúor.

Ventajosamente, Ar representará un grupo tiofenilo o un grupo fenilo sustituido con uno o varios átomos de flúor tal como el 4-flúoro-fenilo.

50 Según un modo de realización particular de la invención, X representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), fenilo, bencilo, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_5$; R1 representa un átomo de hidrógeno; R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), ventajosamente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o forma, con R1 o X, una cadena hidrocarbonada saturada con el fin de formar un anillo de 5 miembros; R3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), en particular alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), tal como metoxi; R4 representa un átomo de halógeno, CN, NO_2 o un

55

grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ariloxi, benciloxi, o heteroariloxi, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno; Ar representa un grupo tiofenilo o un grupo fenilo eventualmente sustituido con un halógeno; y R5 y R6 representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆), aril-alquilo (C₁-C₆), o arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

5 Aún más ventajosamente, X representa un grupo alquilo (C₁-C₆), fenilo, bencilo, C(O)OR₅, C(O)NHR₅; R1 representa un átomo de hidrógeno; R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), ventajosamente alquilo (C₁-C₄); R3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), en particular alquilo (C₁-C₃), o alcoxi (C₁-C₆), tal como metoxi; R4 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ariloxi, benciloxi, o heteroariloxi, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno; Ar representa un grupo tiofenilo o un grupo fenilo eventualmente sustituido con un halógeno; y R5 y R6 representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆), aril-alquilo (C₁-C₆), o arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

15 De manera aún más ventajosa, X representa un grupo alquilo (C₁-C₆), fenilo, o bencilo; R1 y R2 representan un átomo de hidrógeno; R3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), en particular (C₁-C₃)alquilo; R4 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ariloxi, o benciloxi, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno; Ar representa un grupo tiofenilo o un grupo fenilo eventualmente sustituido con un halógeno; y R5 y R6 representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆), aril-alquilo (C₁-C₆), o arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

25 Preferentemente, X representa un grupo alquilo (C₁-C₆), fenilo, o bencilo; R1 y R2 representan un átomo de hidrógeno; R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), en particular (C₁-C₃)alquilo; R4 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ariloxi, o benciloxi, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno; Ar representa un grupo tiofenilo o un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor tal como el 4-flúoro-fenilo; y R5 y R6 representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆), aril-alquilo (C₁-C₆), o arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de flúor.

30 Se tratará en particular de uno de los ejemplos I-1a a I-63 descritos en la parte experimental siguiente, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de sus estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, en particular una mezcla de enantiómeros, y en particular una mezcla racémica.

35 La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para su utilización como medicamento, en particular destinado al tratamiento o a la prevención de un cáncer, y en particular al tratamiento de un cáncer resistente a la quimioterapia.

40 La presente invención se refiere también a la utilización de un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la producción de un medicamento, en particular destinado al tratamiento o a la prevención de un cáncer, y en particular al tratamiento de un cáncer resistente a la quimioterapia.

45 La presente invención se refiere también a un método de tratamiento de prevención del cáncer, en particular de un cáncer resistente a la quimioterapia, que comprende la administración de una cantidad suficiente de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente a un paciente que lo necesite.

50 La presente invención tiene también por objeto una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en asociación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un modo de realización particular, esta composición podrá comprender por lo menos otro principio activo.

55 En particular, este o estos principio(s) activo(s) podrá(n) ser unos agentes anticancerosos utilizados clásicamente en el tratamiento del cáncer. Estos agentes anticancerosos se podrán seleccionar en particular de entre el cisplatino y sus derivados, tales como el carboplatino y el oxaliplatino; unos taxanos tales como el taxol, el taxotere, el paclitaxel y el docetaxel; unos alcaloides de la vinca, tales como la vinblastina, la vincristina y la vinorelbina; unos análogos de purina tales como la mercaptopurina, la tioguanina, la pentostatina y la 2-clorodesoxiadenosina; unos inhibidores de topoisomerasa I tales como unos compuestos de la camptotecina como el irinotecan y el topotecan; unos inhibidores de topoisomerasa II tales como la epipodofilotoxina, la podofilotoxina y sus derivados como el etopósido y el tenipósido; unos derivados nucleósidos antitumorales tales como el 5-fluorouracilo, la leucovorina, la gemcitabina o la capecitabina; unos agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno como la ciclofosfamida, la mecloretamina, la clorambucila y el melfalán, unas nitroso-ureas como la carmustina, la lomustina y la estreptozocina, unos alquilsulfonatos como el busulfán, unas etileniminas y unas metilmelaminas como la tiotepa y la hexametilmelamina, y unas tetrazinas como la dacarbazina; unos derivados de antraciclinas antitumorales tales como la daunorrubicina, la adriamicina, el doxil, la idarrubicina y la mitoxantrona; unas moléculas que tienen como diana el receptor IGF-I tales como la picropodofilina; unos derivados de tetracarcina tales como la tetrocarcina A;

unos corticoesteroides tales como la prednisona; unos anticuerpos tales como el trastuzumab (anticuerpo anti-HER2), el rituximab (anticuerpo anti-CD20), el gemtuzumab, el cetuximab, el pertuzumab y el bevacizumab; unos antagonistas o unos moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos tales como el tamoxifeno, el fulvestrant, el toremifeno, el droloxifeno, el faslodex y el raloxifeno; unos inhibidores de aromatasa tales como el exemestano, el anastrozol, el letrozol y el vorozol; unos agentes de diferenciación tales como los retinoides como el ácido retinoico y la vitamina D y unos agentes que bloquean el metabolismo del ácido retinoico tales como el accutane; unos inhibidores de ADN metilo-transferasa tales como la azacitidina y la decitabina; unos antifolatos tales como el perimetrexed disódico; unos antibióticos tales como la antinomicina D, la bleomicina, la mitomicina C, la actinomicina D, la carminomicina, la daunomicina y la plicamicina; unos antimetabolitos tales como la clofarabina, la aminopterina, la citosina arabinósida, la floxuridina y el metotrexato; unos agentes que inducen la apoptotís y unos agentes antiangiogénicos, unos inhibidores de Bcl-2 tales como YC 137, BH 312, ABT 737, el gospol, HA 14-1, TW 37 y el ácido decanoico; unos agentes que se unen a la tubulina tales como la combrestatina, unos derivados de colchicina y el nocodazol; unos inhibidores de quinasa tales como el flavoperidol, el mesilato de imatinib, el erlotinib y el gefitinib; unos inhibidores de farnesil transferasa tales como el tipifarnib; unos inhibidores de histona-desacetilasas tales como el butirato de sodio, el ácido suberoilánilido hidroxámico, el depsipéptido, NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585 y la tricostatina A; unos inhibidores del sistema ubiquitina-proteasoma tales como MLN.41, el bortezomib y el yondelis; y unos inhibidores de telomerasa tales como la telomestatina.

Los compuestos según la invención se pueden administrar por vía oral, sublingual, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, el ingrediente activo puede ser administrado en formas unitarias de administración, en mezcla con unos soportes farmacéuticos clásicos, a los animales o a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas duras, los polvos, los gránulos, y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga o análogos. Se pueden revestir los comprimidos de sacarosa o de otras materias apropiadas o también se pueden tratar de tal manera que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de manera continua una cantidad predeterminada de principio activo.

Se obtiene una preparación en cápsulas duras mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en unas cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de sirope o de elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente que da sabor y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo en mezcla con unos agentes de dispersión o unos agentes humectantes, o unos agentes de puesta en suspensión, así como con unos correctores de sabor o unos edulcorantes.

Para una administración rectal, se recurre a unos supositorios que son preparados con aglutinantes fundentes a temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o unos polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan unas suspensiones acuosas, unas soluciones salinas isotónicas o unas soluciones estériles e inyectables que contienen unos agentes de dispersión y/o unos agentes humectantes farmacológicamente compatibles.

El principio activo puede ser formulado también en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes aditivos.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar a dosis comprendidas entre 0,1 mg y 1.000 mg por día, dados en una única dosis una vez por día o administrados en varias dosis a lo largo del día, por ejemplo dos veces por día en dosis iguales. La dosis administrada por día está ventajosamente comprendida entre 5 mg y 500 mg, aún más ventajosamente entre 10 mg y 200 mg. Puede ser necesario utilizar unas dosis que se salen de estos intervalos, de lo que el experto en la materia podrá darse cuenta por sí mismo.

La presente invención tiene también por objeto una composición farmacéutica que comprende:

(i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, y

(ii) por lo menos otro principio activo,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

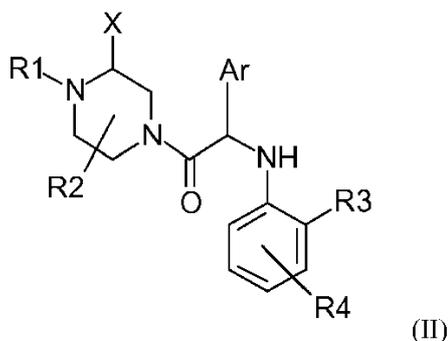
En efecto, es habitual tratar el cáncer por bi- o triterapia. Podría ser en particular útil asociar las moléculas de la invención con uno o varios compuestos anticancerosos que permiten así tratar el cáncer, por un lado, y prevenir la aparición de células cancerosas resistentes, por otro lado.

En particular, este o estos principio(s) activo(s) podrá(n) ser unos agentes anticancerosos utilizados clásicamente en el tratamiento del cáncer. Estos agentes anticancerosos se podrán seleccionar en particular de entre el cisplatino y sus derivados tales como el carboplatino y el oxaliplatino; unos taxanos tales como el taxol, el taxotere, el paclitaxel y el docetaxel; unos alcaloides de vinca tales como la vinblastina, la vincristina y la vinorelbina; unos análogos de purina tales como la mercaptopurina, la tioguanina, la pentoestatina y la 2-clorodesoxiadenosina; unos inhibidores de topoisomerasa I tales como unos compuestos de camptotecina como el irinotecán y el topotecán; unos inhibidores de topoisomerasa II tales como la epipodofiloxina, la podofiloxina y sus derivados como el etopósido y el tenipósido; unos derivados nucleósidos antitumorales tales como el 5-fluorouracilo, la leucovorina, la gemcitabina o la capecitabina; unos agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno como la ciclofosfamida, la mecloretamina, la clorambucila y el melfalán, unas nitroso-ureas como la carmustina, la lomustina y la estreptozocina, unos alquilsulfonatos como el busulfán, unas etileniminas y unas metilmelaminas como la tiotepa y la hexametilmelamina, y unas tetrazinas como la dacarbazina; unos derivados de antraciclinas antitumorales tales como la daunorrubicina, la adriamicina, el doxil, la idarrubicina y la mitoxantrona; unas moléculas que tienen como diana el receptor IGF-I tales como la picropodofilina; unos derivados de tetracarcina tales como la tetrocarcina A; unos corticosteroides tales como la prednisona; unos anticuerpos tales como el trastuzumab (anticuerpo anti-HER2), el rituximab (anticuerpo anti-CD20), el gemtuzumab, el cetuximab, el pertuzumab y el bevacizumab; unos antagonistas o unos moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos tales como el tamoxifeno, el fulvestrant, el toremifeno, el droloxifeno, el faslodex y el raloxifeno; unos inhibidores de aromatasa tales como el exemestano, el anastrozol, el letrozol y el vorozol; unos agentes de diferenciación tales como los retinoides como el ácido retinoico y la vitamina D y unos agentes que bloquean el metabolismo del ácido retinoico tales como el accutano; unos inhibidores de ADN metilo-transferasa tales como la azacitidina y la decitabina; unos antifolatos tales como el perimetrexed disódico; unos antibióticos tales como la antinomina D, la bleomicina, la mitomicina C, la actinomicina D, la carminomicina, la daunomicina y la plicamicina; unos antimetabolitos tales como la clofarabina, la aminopterina, la citosina arabinósida, la floxuridina y el metotrexato; unos agentes que inducen la apoptotisis y unos agentes antiangiogénicos, unos inhibidores de Bcl-2 tales como YC 137, BH 312, ABT 737, el gospol, HA 14-1, TW 37 y el ácido decanoico; unos agentes que se unen a la tubulina tales como la combrestatina, unos derivados de colchicina y el nocodazol; unos inhibidores de quinasa tales como el flavoperidol, el mesilato de imatinib, el erlotinib y el gefitinib; unos inhibidores de farnesil transferasa tales como el tipifarnib; unos inhibidores de histona-desacetilasas tales como el butirato de sodio, el ácido suberoilánilida hidroxámico, el depsipéptido, NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585 y la tricostatina A; unos inhibidores del sistema ubiquitina-proteasoma tales como MLN.41, el bortezomib y el yondelis; y unos inhibidores de telomerasa tales como la telomestatina.

La presente invención tiene también por objeto una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, para su utilización como medicamento, destinado en particular al tratamiento o a la prevención del cáncer, en particular al tratamiento de un cáncer resistente a la quimioterapia.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- a) hacer reaccionar una amina de fórmula (II) siguiente:



en la que X, R1, R2, R3, R4 y Ar son tales como se han definido anteriormente, no representando R1 un átomo de hidrógeno,

con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (1) con R1 ≠ H, y

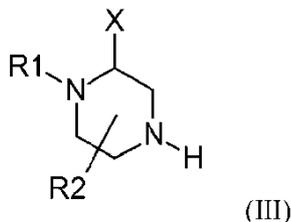
b) eventualmente desproteger el átomo de nitrógeno que lleva el grupo R1 ≠ H para dar un compuesto de fórmula (I) con R1 = H.

Etapas a):

5

La base utilizada para esta etapa será preferentemente una base débil tal como NaHCO₃.

La amina de fórmula (II) se podrá obtener por reacción de una piperazina de la fórmula (III) siguiente:

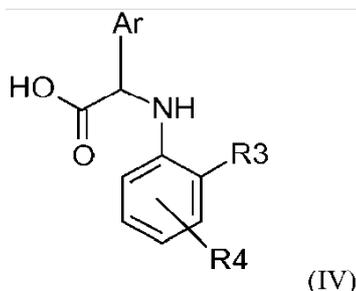


10

con X, R1 y R2 tales como se han definido anteriormente, no representando R1 un átomo de hidrógeno,

con un ácido de la fórmula (IV) siguiente:

15



con R3, R4 y Ar tales como se han definido anteriormente.

20

Esta reacción se puede realizar en condiciones de acoplamiento peptídico bien conocidas por el experto en la materia.

25

El acoplamiento se realiza así preferentemente en presencia de un agente de acoplamiento, tal como como la diisopropilcarbodiimida (DIC), la dicitlohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), el carbonildiimidazol (CDI), el 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), el 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU) o también el O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), eventualmente asociado a un auxiliar de acoplamiento tal como la N-hidroxisuccinimida (NHS), el N-hidroxibenzotriazol (HOBt), el 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazol (HOObt), el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HAt) o la N-hidroxisilfosuccinimida (sulfo NHS). Preferentemente, se tratará del HBTU.

30

También puede estar presente una base tal como la diisopropiletilamina (DIPEA).

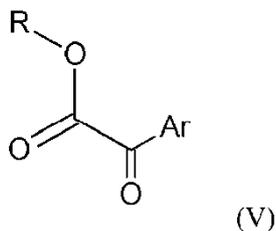
35

La piperazina de la fórmula (III) es o bien comercial, o bien preparada según unos métodos bien conocidos por el experto en la materia.

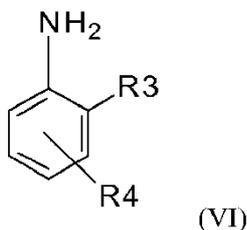
El ácido de la fórmula (IV) se puede preparar según las etapas sucesivas siguientes:

40

i) hacer reaccionar un cetoéster de la fórmula (V) siguiente:



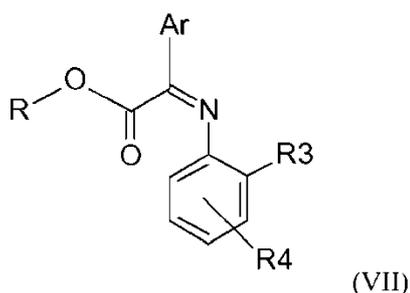
con Ar tal como se ha definido anteriormente y representando R un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como etilo, con una anilina de fórmula (VI) siguiente:



5

con R3 y R4 tales como se han definido anteriormente,

para dar una imina de fórmula (VII) siguiente:

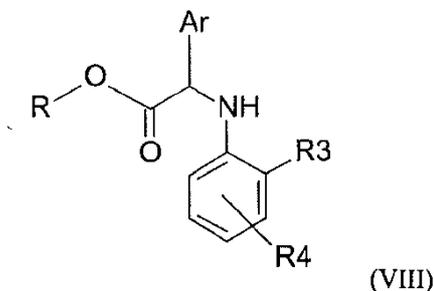


10

con R, R3, R4 y Ar tales como se han definido anteriormente,

ii) reducir la imina de la fórmula (VII) obtenida en la etapa anterior para dar una amina de fórmula (VIII) siguiente:

15



20

con R, R3, R4 y Ar tales como se han definido anteriormente, y

iii) saponificar la función éster del compuesto de fórmula (VIII) obtenido en la etapa anterior para dar el ácido de la fórmula (IV).

25

La etapa i) se puede realizar en presencia de un ácido como el ácido para-tolueno sulfónico (APTS). La reacción se puede realizar en un disolvente polar tal como el tolueno. Preferentemente, el medio de reacción se calentará a reflujo utilizando un DeanStark con el fin de eliminar el agua formada durante la reacción.

30

El cetoéster (V) utilizado para esta reacción es o bien comercial, o bien preparado por una reacción de Friedel-Crafts a partir de cloruro de oxalato de etilo y del aromático correspondiente, en presencia de un ácido de Lewis como el cloruro de aluminio AlCl₃.

La alanina (VI) utilizada para esta reacción es bien o comercial, o bien preparada mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia.

35

La etapa ii) de reducción se puede realizar en presencia de un agente reductor bien conocido por el experto en la materia tal como el cianoborohidruro de sodio.

La etapa iii) de saponificación se puede realizar en condiciones bien conocidas por el experto en la materia, en particular en presencia de una base tal como NaOH, KOH o LiOH.

40

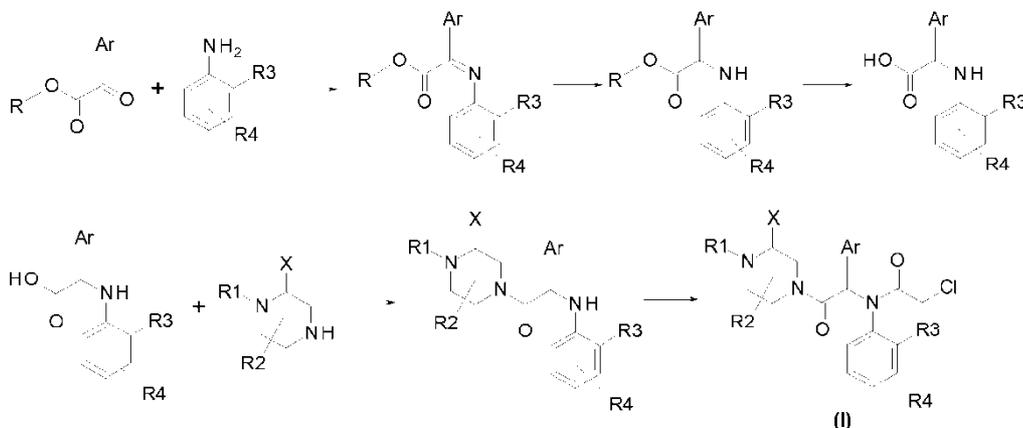
Etapa b):

Esta etapa se realizará preferentemente con un compuesto de fórmula (I) para el cual R1 = CO₂R6, tal como CO₂tBu, por tratamiento con un ácido tal como HCl.

5 El compuesto así obtenido podrá ser separado del medio de reacción mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo por extracción, evaporación del disolvente o también por precipitación y filtración.

10 El compuesto podrá ser, por otro lado, purificado si es necesario, mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia, como por recristalización si el compuesto es cristalino, por destilación, por cromatografía sobre columna sobre gel de sílice o también por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

15 El procedimiento según la presente invención para preparar unos compuestos según la presente invención con R1 ≠ H se representa en el esquema de reacción siguiente:



Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin, no obstante, limitarla.

20 **Figura:**

La figura 1 presenta las curvas tiempo-concentración plasmática para un ratón que ha recibido el compuesto I-43 dia2 administrado por vía intravenosa (IV) a la dosis de 10 mg/kg o por vía oral (PO) a la dosis de 30 mg/kg.

25 **Ejemplos:**

I – Síntesis de compuestos según la invención

30 A continuación, se han adoptado dos nomenclaturas distintas cuando se han separado los dos diaestereoisómeros de un compuesto según la invención:

- designando a / b cada uno la estructura particular de un diaestereoisómero único,
- 35 - designando dia1 / dia2 respectivamente el diaestereoisómero menos polar y más polar en el sistema cromatográfico utilizado.

En efecto, la estereoquímica particular de cada uno de los diaestereoisómeros no se ha podido determinar. Por lo tanto, es imposible atribuir a cada uno de los diaestereoisómeros dia1 y dia2 aislados la estructura particular a y b. Por eso, se ha utilizado una doble nomenclatura.

En esta parte, se han utilizado las abreviaturas siguientes:

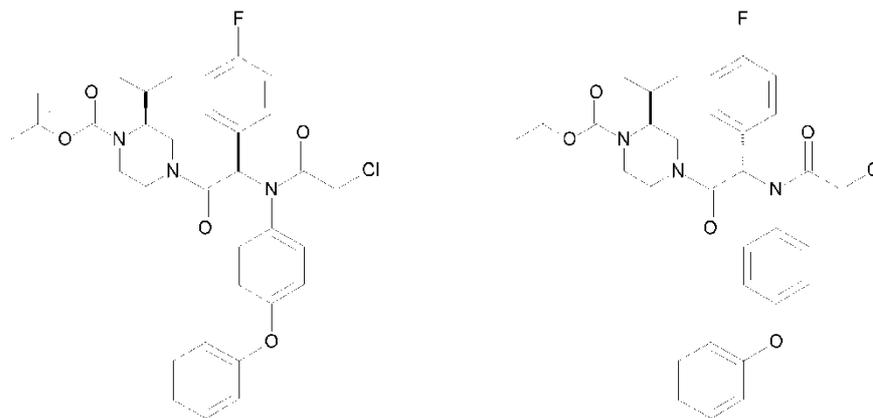
- 45 CCM Cromatografía sobre capa delgada
- DCM Diclorometano
- DIEA Diisopropiletilamina
- 50 HBTU 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato

LCMS Cromatografía líquida acoplada a un espectro de masa

RMN Resonancia magnética nuclear

5 TA Temperatura ambiente

Ejemplos I-1a y I-1b: Diaestereoisómeros del éster terc-butílico del ácido 4-[2-[(2-cloro-acetil)-(4-fenoxi-fenil)-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-(S)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico.



I-1a

I-1b

10

Etapa 1: éster etílico del ácido (4-fluoro-fenil)-oxo-acético (1):

15 A una solución de cloruro de aluminio (21,13 g; 160 mmoles) en el DCM (200 ml) a 0°C bajo argón, se añade de gota a gota durante 10 minutos el cloruro de oxalato de etilo (17,9 ml; 160 mmoles). El medio se deja bajo agitación durante 10 minutos. El fluorobenceno (14,7 ml; 160 mmoles) diluido en 30 ml de DCM, se añade gota a gota a 0°C. El medio se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. Después de la evaporación, el aceite recuperado se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano-acetato de etilo 90-10.

20 Recuperación de un aceite amarillo (17,08 g; 54%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,04-8,14 (m; 1,8 H); 7,15-7,24 (m; 1,9 H); 4,46 (q; J = 7.2 Hz; 2,0 H); 1,44 (t; J = 7.2 Hz; 3,0 H).

25

Etapa 2: Éster etílico del ácido (4-fluoro-fenil)-[(Z)-4-fenoxi-fenilimino]-acético (2):

30 A una solución de 1 (3,92 g; 20 mmoles) en tolueno (25 ml), se añaden sucesivamente el ácido para-tolueno sulfónico (200 mg; 1 mmoles) y la 4-fenoxifenilo-anilina (3,70 g; 20 mmoles) en presencia de tamiz molecular. El medio se lleva a reflujo en un DeanStark durante 20 horas. El medio se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. Después de la evaporación, el aceite recuperado se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano-acetato de etilo 90-10.

35 Recuperación de un aceite amarillo (6,27 g; 86%).

LCMS [M+H] = 364 (C₂₂H₁₈FNO₃)

Etapa 3: Éster etílico del ácido (4-fluoro-fenil)-(4-fenoxi-fenilamino)-acético (3):

40 A una solución de 2 (6,27 g; 17,26 mmoles) en el metanol (75 ml) y el ácido acético (7,5 ml), se añade el cianoborohidruro de sodio (1,63 g; 26 mmoles). El medio se deja bajo agitación durante 1 hora a TA. El metanol se evapora parcialmente, la solución se neutraliza con Na₂CO₃ con adición de agua si es necesario. Se extrae el medio con DCM y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. Después de la evaporación, el aceite recuperado se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano-acetato de etilo 95-5.

45

Recuperación de un aceite amarillo (5,91 g; 93%).

LCMS [M+H] = 366 (C₂₂H₂₀FNO₃)

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,45-7,5 (m; 1,9 H); 7,23-7,31 (m; 1,9 H); 6,97-7,11 (m; 2,9 H); 6,81-6,94 (m; 3,9 H);

6,54 (d; $J = 9,0$ Hz; 2,0 H); 5,01 (br; 1,0 H); 4,90 (br; 0,9 H); 4,10-4,32 (m; 2,0 H); 1,23 (t; $J = 7,0$ Hz; 3,0 H).

Etapas 4: Ácido (4-fluoro-fenil)-(4-fenoxi-fenilamino)-acético (4):

5 A una solución de 3 (8,04 g; 22 mmoles) en 130 ml de acetonitrilo se añade 66 ml de una solución 1 M en LiOH (3 eq.). El medio de reacción se deja bajo agitación durante de 2 a 3 horas, se controla el final de la reacción por CCM (ciclohexano-acetato de etilo 60-40). El acetonitrilo se evapora parcialmente, el medio se acidifica con una solución 1 M en HCl adicionada de 200 ml de agua. Se filtra el medio y el sólido recuperado se lava tres veces con agua y después se seca en desecador a vacío en presencia de P_2O_5 .

10

Recuperación de un polvo blanco (7,17 g; 97%).

LCMS [M+H] = 338 ($C_{20}H_{16}FNO_3$)

15 RMN 1H (300 MHz, DMSO): δ 7,55 (dd; $J = 8,5$ Hz; $J = 5,6$ Hz; 2,1 H); 7,28 (t; $J = 7,9$ Hz; 2,1 H); 7,20 (t; $J = 8,5$ Hz; 2,1 H); 6,99 (t; $J = 7,0$ Hz; 1,1 H); 6,74-6,90 (m; 4,0 H); 6,62-6,70 (m; 2,0 H); 5,10 (s; 1,0 H).

Etapas 5: éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-(4-fenoxi-fenilamino)-acetil]-(S)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico (5):

20

A una solución de 4 (7,17 g; 21,2 mmoles) en el DCM (150 ml) en presencia de un equivalente de DIEA (3,7 ml) se añade una solución de clorhidrato de la Boc-alfa-(S)-isopropilo-piperazina (5,63 g; 21,26 mmoles) en presencia de 1 eq. de DIEA (3,7 ml) en 50 ml de DCM, seguido del HBTU (8,06 g; 21,2 mmoles). El medio se deja bajo agitación durante 12 horas. El medio se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. Después de la evaporación, el aceite recuperado se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano-acetato de etilo 80-20.

25

Recuperación de una espuma blanca (11,90 g; 100%).

30 LCMS [M+H] = 548 ($C_{32}H_{38}FN_3O_4$)

Etapas 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-[(2-cloro-acetil)-(4-fenoxi-fenil)-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-(S)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico

35 A una solución de 5 (11,86 g; 22,66 mmoles) en 250 ml de DCM en presencia de $NaHCO_3$ (7,30 g; 87,0 mmoles), se añade el cloruro de cloroacetilo (3,45 ml; 43,3 mmoles). El medio se deja bajo agitación durante 12 horas. El medio se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. Después de la evaporación, el aceite recuperado se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente ciclohexano-acetato de etilo de 95-5' a 50-50 para obtener separadamente los dos diaestereoisómeros en forma de espuma incolora:

40

Diaestereoisómero menos polar (l-1 dial)

(3,80 g; 28%)

45 LCMS [M+H] = 625 ($C_{34}H_{39}ClFN_3O_5$)

50 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92-8,01 (m; 1,0 H); 7,30-7,40 (m; 2,0 H); 7,10-7,18 (m; 1,1 H); 7,01-7,09 (m; 1,1 H); 6,84-7,00 (m; 6,1 H); 6,55-6,65 (m; 1,1 H); 6,32-6,48 (m; 2,1 H); 4,72 (d; $J = 13,5$ Hz; 0,5 H) 4,63 (d; $J = 13,5$ Hz; 0,4 H); 3,52-3,96 (m; 4,0 H); 3,10-3,27 (m; 0,5 H); 2,85-3,07 (m; 0,4 H); 2,23-2,85 (m; 0,5 H + 0,7 H + 0,4 H); 1,87-2,14 (m; 0,6 H); 1,42 (s; 8,7 H); 1,17 (d; $J = 6,6$ Hz; 1,0 H); 1,03 (d; $J = 6,6$ Hz; 1,3 H); 0,88 (d; $J = 6,6$ Hz; 1,1 H); 0,69 (d; $J = 6,6$ Hz; 1,3 H).

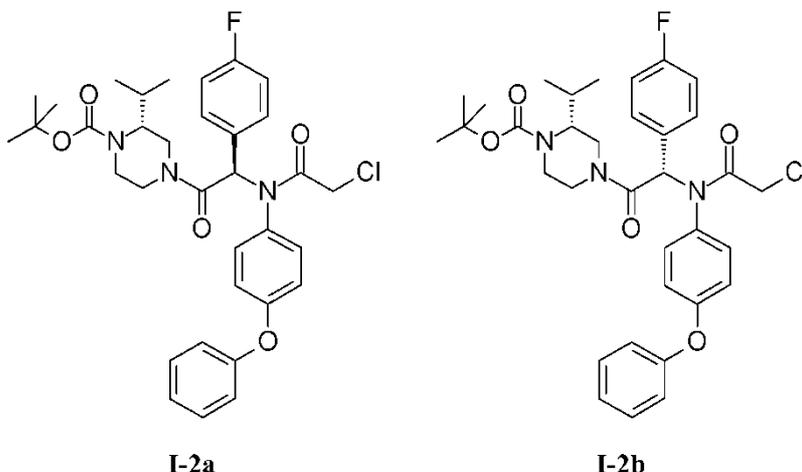
Diaestereoisómero más polar (l-1 dia2)

55 (3,29 g; 24%)

LCMS [M+H] = 625 ($C_{34}H_{39}ClFN_3O_5$)

60 RMN 1H (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7,85-8,0 (m; 1,0 H); 7,36 (t; $J = 7,6$ Hz; 2,1 H); 6,99-7,21 (m; 3,2 H); 6,81-6,98 (m; 5,2 H); 6,63 (br; 1,1 H); 6,35-6,55 (m; 2,1 H); 4,65 (d; $J = 13,1$ Hz; 0,6 H) 4,42 (d; $J = 13,1$ Hz; 0,3 H); 3,50-4,16 (m; 4,9 H); 3,00-3,43 (m; 0,9 H); 2,57-2,90 (m; 1,9 H); 1,98-2,18 (m; 0,7 H); 1,36-1,49 (m; 10,0 H); 1,73 (d; $J = 6,5$ Hz; 2,1 H); 0,90 (d; $J = 6,5$ Hz; 2,1 H); 0,63 (d; $J = 6,5$ Hz; 1,0 H); 0,20 (d; $J = 6,5$ Hz; 0,9 H).

Ejemplos I-2a y I-2b: Diaestereoisómeros del éster terc-butílico del ácido 4-[2-[(2-cloro-acetil)-(4-fenoxi-fenil)-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-(R)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico.



5 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-(4-fenoxi-fenilamino)-acetil]-(R)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico (6):

10 A una solución de ácido (4-fluoro-fenil)-(4-fenoxi-fenilamino)-acético 4 (253 mg; 0,75 mmoles) en el DCM (10 ml) en presencia de un equivalente de DIEA (131 μ L) se añade una solución de la Boc-alfa-(R)-isopropilo-piperazina (171 mg; 0,75 mmoles) en presencia de 1 eq. de DIEA (131 μ l) en 5 ml de DCM, seguido del HBTU (285 mg; 0,75 mmoles). El medio se deja bajo agitación durante 12 horas. El medio se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. Después de la evaporación, el aceite recuperado se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano-acetato de etilo 80-20.

15 Recuperación de una espuma blanca (369 mg; 90%).

LCMS [M+H] = 548 ($C_{32}H_{38}FN_3O_4$)

20 Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-[(2-cloro-acetil)-(4-fenoxi-fenil)-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-(R)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico:

25 Los dos diaestereoisómeros se han preparado a partir de 6 siguiendo el mismo modo de realización que para la preparación del ejemplo 1 (etapa 6).

Recuperación separada de los dos diaestereoisómeros en forma de espuma incolora:

Diaestereoisómero menos polar (I-2 dia1) (195 mg; 42%)

30 LCMS [M+H] = 625 ($C_{34}H_{39}ClFN_3O_5$)

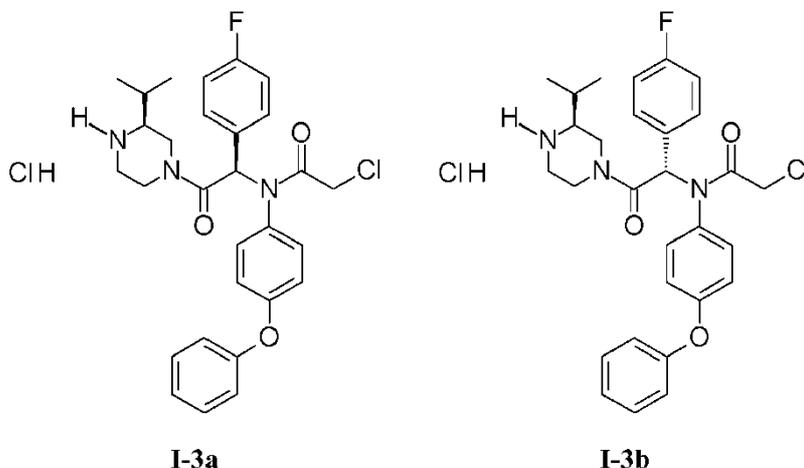
35 RMN 1H (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7,85-8,00 (m; 1,0 H); 7,36 (t; $J = 7,6$ Hz; 2,0 H); 6,99-7,21 (m; 3,1 H); 6,81-6,98 (m; 4,9 H); 6,63 (br; 1,0 H); 6,35-6,55 (m; 2,1 H); 4,65 (d; $J = 13,0$ Hz; 0,7 H) 4,42 (d; $J = 13,0$ Hz; 0,2 H); 3,50-4,16 (m; 4,9 H); 3,00-3,43 (m; 0,8 H); 2,57-3,90 (m; 2,0 H); 1,98-2,18 (m; 0,8 H); 1,36-1,49 (m; 10,5 H); 1,73 (d; $J = 6,5$ Hz; 2,0 H); 0,90 (d; $J = 6,5$ Hz; 2,0 H); 0,63 (d; $J = 6,5$ Hz; 0,8 H); 0,20 (d; $J = 6,5$ Hz; 0,8 H).

Diaestereoisómero más polar (I-2 dia2) (122 mg; 26%)

40 LCMS [M+H] = 625 ($C_{34}H_{39}ClFN_3O_5$)

45 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92-8,0 (m; 1,0 H); 7,30-7,40 (m; 2,0 H); 7,10-7,18 (m; 1,0 H); 7,01-7,09 (m; 1,1 H); 6,84-7,00 (m; 6,0 H); 6,55-6,65 (m; 1,1 H); 6,32-6,48 (m; 2,1 H); 4,72 (d; $J = 13,5$ Hz; 0,4 H) 4,63 (d; $J = 13,5$ Hz; 0,3 H); 3,52-3,96 (m; 4,7 H); 3,10-3,27 (m; 0,7 H); 2,85-3,07 (m; 0,5 H); 2,23-2,85 (m; 0,5 H + 0,6 H + 0,8 H); 1,87-2,14 (m; 0,9 H); 1,42 (s; 8,6 H); 1,17 (d; $J = 6,6$ Hz; 1,4 H); 1,03 (d; $J = 6,6$ Hz; 2,1 H); 0,88 (d; $J = 6,6$ Hz; 2,1 H); 0,69 (d; $J = 6,6$ Hz; 1,6 H).

Ejemplos I-3a y I-3b: Clorhidrato de los diaestereoisómeros de 2-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-((S)-3-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida.



5 A una solución de diaestereoisómero I-1 dia2 (3,24 g; 5,2 mmoles) en 50 ml de DCM se añade el HCl gas por burbujeo. El medio de reacción se deja bajo agitación durante 12 horas a TA. El DCM se evapora y el aceite residual se precipita en éter.

10 Se obtiene el ejemplo I-3 dia2 en forma de un polvo blanco después de la filtración: (2,53 g; 87%).

LCMS [M+H] = 524 (C₂₉H₃₂Cl₂FN₃O₃)

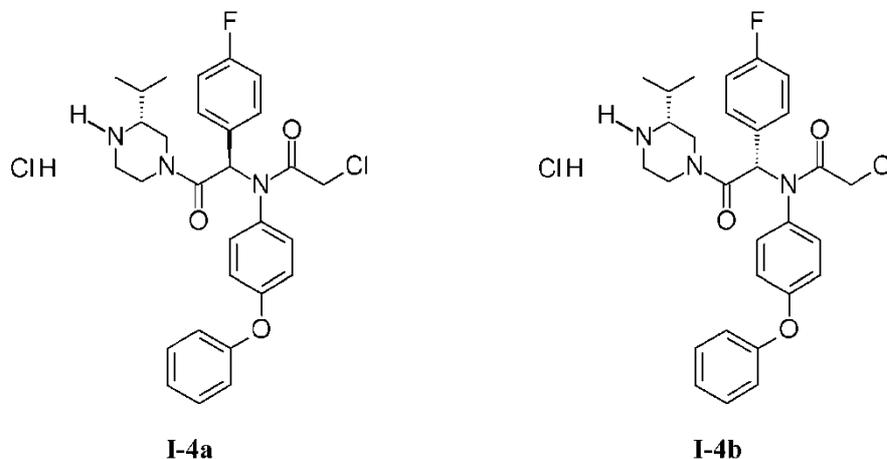
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,60-9,35 (m; 1,6 H); 7,77 (br; 0,8 H); 7,30-7,40 (m; 2,0 H); 7,00-7,23 (m; 5,1 H); 6,80-7,00 (m; 3,1 H); 6,54-6,76 (m; 3,0 H); 4,56 (d; J = 13,3 Hz; 1,0 H); 3,88-4,16 (m; 3,0 H); 3,00-3,30 (m; 3,1 H); 2,65-2,96 (m; 1,7 H); 1,52-2,00 (m; 1,6 H); 1,00 (t; J = 7,4 Hz; 2,4 H); 0,59 (dd; J = 15,6 Hz; J = 6,7 Hz; 3,5 H).

Aplicando el mismo procedimiento a partir del ejemplo I-1 dia1, se obtiene el ejemplo I-3 dia1 en forma de un polvo blanco después de la filtración: (63 mg).

20 LCMS [M+H] = 524 (C₂₉H₃₂Cl₂FN₃O₃)

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,65-9,6 (br; 1,2 H); 7,77 (br; 0,8 H); 7,30-7,40 (m; 2,0 H); 6,36-7,25 (m; 11,7 H); 4,40-4,60 (m; 0,8 H); 4,00-4,12 (m; 2,0 H); 3,76-3,98 (m; 0,9 H); 3,37-3,63 (m; 0,9 H); 2,65-3,30 (m; 4,0 H); 1,77-2,06 (m; 1,6 H); 0,89-1,06 (m; 6,1 H).

Ejemplos I-4a y I-4b: Clorhidrato de los diaestereoisómeros de la 2-Cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-((R)-3-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida.



30 se ha utilizado el mismo protocolo que el de los ejemplos I-3a y I-3b a partir de cada uno de los diaestereoisómeros I-2a y I-2b.

35 A partir del primer diaestereoisómero del ejemplo I-2 (I-4 dia1):

Recuperación de un polvo blanco después de la filtración: (95 mg)

LCMS [M+H] = 524 (C₂₉H₃₂Cl₂FN₃O₃)

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,65-9,6 (br; 1,3 H); 7,77 (br; 0,4 H); 7,30-7,40 (m; 2,0 H); 6,36-7,25 (m; 11,8 H); 4,40-4,60 (m; 0,9 H); 4,00-4,12 (m; 2,0 H); 3,76-3,98 (m; 1,0 H); 3,37-3,63 (m; 1,0 H); 2,65-3,30 (m; 3,8 H); 1,77-2,06 (m; 1,8 H); 0,89-1,06 (m; 6,1 H).

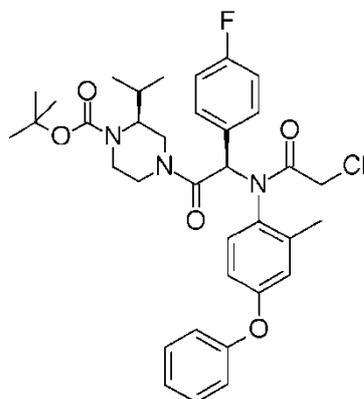
10 *A partir del segundo diaestereoisómero del ejemplo I-2 (I-4 día2):*

Recuperación de un polvo blanco después de la filtración: (95 mg)

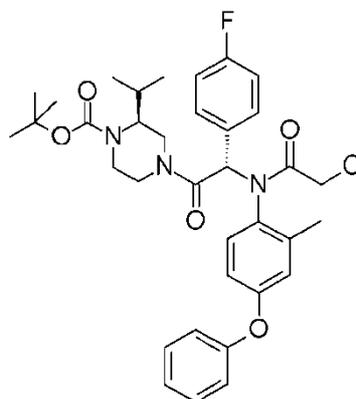
LCMS [M+H] = 524 (C₂₉H₃₂Cl₂FN₃O₃)

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,60-9,35 (m; 1,7 H); 7,77 (br; 0,9 H); 7,30-7,40 (m; 2,0 H); 7,00-7,23 (m; 5,0 H); 6,80-7,00 (m; 3,0 H); 6,54-6,76 (m; 2,9 H); 4,56 (d; J = 13,3 Hz; 1,0 H); 3,88-4,16 (m; 3,0 H); 3,00-3,30 (m; 3,1 H); 2,65-2,96 (m; 1,7 H); 1,52-2,06 (m; 1,9 H); 1,00 (t; J = 7,2 Hz; 2,4 H); 0,59 (dd; J = 15,4 Hz; J = 6,7 Hz; 3,3 H).

20 **Ejemplos I-5a y I-5b: Diaestereoisómeros del éster terc-butílico del ácido 4-[2-[(2-cloro-acetil)-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-(S)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico.**



I-5a



I-5b

25 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-(2-metil-4-fenoxi-fenilamino)-acetil]-(S)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico (8):

30 A una solución de ácido (4-fluoro-fenil)-(2-metil-4-fenoxi-fenilamino)-acético (9,29 g; 26,4 mmoles) en el DCM (150 ml) en presencia de un equivalente de DIEA (4,6 ml) se añade una solución del clorhidrato de la Boc- α -(S)-isopropilo-piperazina (7,00 g; 26,4 mmoles) en presencia de 1 eq. de DIEA (4,6 ml) en 50 ml de DCM, seguido del HBTU (10,00 g; 26,4 mmoles). El medio se deja bajo agitación durante 12 horas. El medio se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. Después de la evaporación, el aceite recuperado se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano-acetato de etilo 80-20.

35 Recuperación de una espuma blanca (14,13 g; 95%).

LCMS [M+H] = 562 (C₃₃H₄₀FN₃O₄)

40 Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-[(2-cloro-acetil)-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-(S)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico

45 A una solución de 8 (14,13 g; 25,1 mmoles) en 250 ml de DCM en presencia de NaHCO₃ (8,40 g; 100,0 mmoles), se añade el cloruro de cloroacetilo (4,00 ml; 50,0 mmoles). El medio se deja bajo agitación durante 12 horas. El medio se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. Después de la evaporación, el aceite recuperado se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano-acetato de etilo 90-10 hasta 50-50 progresivamente.

Recuperación de los dos diaestereoisómeros en forma de espuma incolora:

50 *Diaestereoisómero menos polar (I-5 día1) (3,83 g; 24%)*

LCMS [M+H] = 639 (C₃₅H₄₁ClFN₃O₅)

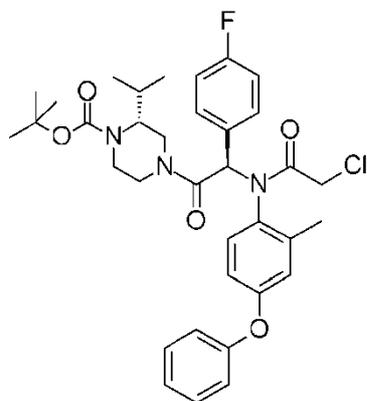
5 RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,94-8,57 (m; 1,0 H); 7,35 (t; J = 7,9 Hz; 2,0 H); 7,07-7,27 (m; 3,0 H); 6,74-6,95 (m; 5,0 H); 6,58 (br d; J = 2,6 Hz; 1,1 H); 6,51 (br s; 0,2 H); 6,41 (s; 0,8 H); 6,31 (br s; 0,3 H); 4,62 (d; J = 13,5 Hz; 0,7 H) 4,39 (d; J = 13,5 Hz; 0,3 H); 3,53-4,05 (m; 4,8 H); 3,04-3,46 (m; 0,8 H); 2,41-2,96 (m; 2,1 H); 2,04-2,23 (m; 0,8 H); 1,82-1,95 (m; 2,2 H); 1,43 (br s; 10,1 H); 1,07 (d; J = 6,5 Hz; 2,1 H); 0,90 (d; J = 6,5 Hz; 2,3 H); 0,63 (d; J = 6,5 Hz; 1,0 H); 0,29 (d; J = 6,5 Hz; 0,8 H).

10 *Diaestereoisómero más polar* (I-5 dia2) (4,40 g; 27%)

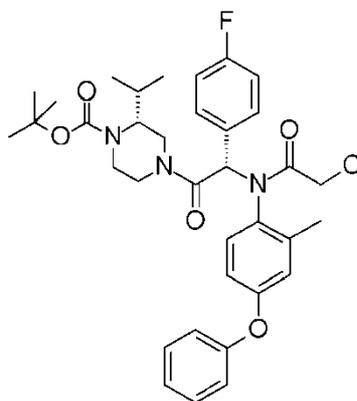
LCMS [M+H] = 639 (C₃₅H₄₁ClFN₃O₅)

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00-8,10 (m; 1,0 H); 7,30-7,40 (m; 2,1 H); 6,98-7,18 (m; 3,2 H); 6,73-6,90 (m; 5,3 H); 6,52-6,58 (m; 1,0 H); 6,34-6,39 (m; 1,0 H); 4,71 (d; J = 13,5 Hz; 0,7 H); 4,49 (d; J = 13,5 Hz; 0,4 H); 3,50-4,00 (m; 4,7 H); 3,10-3,30 (m; 0,7 H); 2,86-3,07 (m; 0,4 H); 2,54-2,85 (m; 1,5 H); 2,30-2,47 (m; 0,4 H); 1,80-1,87 (m; 2,8 H); 1,54-1,60 (m; 2,5 H); 1,42 (br s; 8,8 H); 1,19 (d; J = 6,6 Hz; 1,1 H); 1,00 (d; J = 6,6 Hz; 1,5 H); 0,88 (d; J = 6,6 Hz; 1,2 H); 0,64 (d; J = 6,6 Hz; 1,5 H).

20 **Ejemplos I-6a y I-6b: Diaestereoisómeros del éster terc-butílico del ácido 4-[2-[(2-cloro-acetil)-(4-fenoxi-fenil)-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-(R)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico**



I-6a



I-6b

25 Estos dos diaestereoisómeros se han preparado de la misma manera que en el ejemplo anterior, en forma de espuma incolora:

Diaestereoisómero menos polar (I-6 dia1) (97 mg; 30%)

30 LCMS [M+H] = 639 (C₃₅H₄₁ClFN₃O₅)

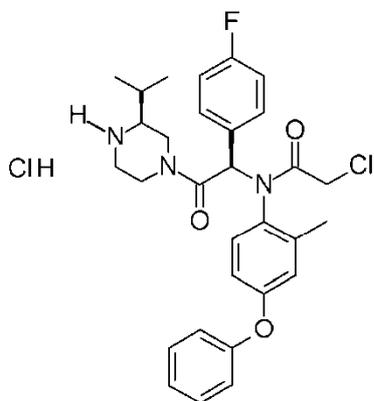
35 RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,94-8,57 (m; 0,9 H); 7,35 (t; J = 7,9 Hz; 1,9 H); 7,05-7,25 (m; 3,1 H); 6,72-6,93 (m; 5,0 H); 6,58 (br d; J = 2,6 Hz; 1,1 H); 6,41 (s; 0,8 H); 6,31 (br s; 0,3 H); 4,63 (d; J = 13,5 Hz; 0,8 H) 4,40 (d; J = 13,5 Hz; 0,3 H); 3,51-4,06 (m; 4,8 H); 3,03-3,45 (m; 1,0 H); 2,41-2,96 (m; 1,6 H); 2,02-2,21 (m; 0,8 H); 1,82-1,95 (m; 2,1 H); 1,43 (br s; 10,1 H); 1,07 (d; J = 6,5 Hz; 2,1 H); 0,90 (d; J = 6,5 Hz; 2,3 H); 0,63 (d; J = 6,5 Hz; 1,0 H); 0,29 (d; J = 6,5 Hz; 0,8 H).

Diaestereoisómero más polar (I-6 dia2) (90 mg; 28%)

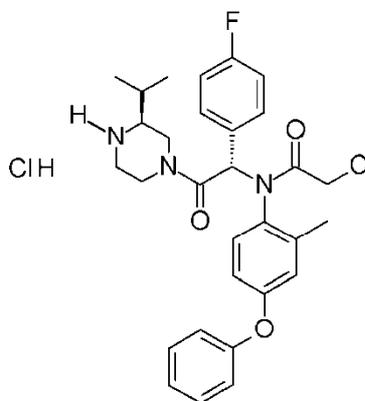
40 LCMS [M+H] = 639 (C₃₅H₄₁ClFN₃O₅)

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00-8,10 (m; 1,0 H); 7,30-7,40 (m; 2,1 H); 6,98-7,18 (m; 3,1 H); 6,73-6,90 (m; 5,1 H); 6,52-6,58 (m; 1,0 H); 6,34-6,39 (m; 1,0 H); 4,70 (d; J = 13,5 Hz; 0,7 H); 4,49 (d; J = 13,5 Hz; 0,4 H); 3,50-4,00 (m; 4,8 H); 3,10-3,30 (m; 0,7 H); 2,86-3,07 (m; 0,4 H); 2,54-2,85 (m; 1,5 H); 2,30-2,47 (m; 0,4 H); 1,80-1,87 (m; 2,8 H); 1,54-1,60 (m; 2,6 H); 1,42 (br s; 8,6 H); 1,20 (d; J = 6,6 Hz; 1,1 H); 1,01 (d; J = 6,6 Hz; 1,5 H); 0,89 (d; J = 6,6 Hz; 1,2 H); 0,64 (d; J = 6,6 Hz; 1,5 H).

Ejemplos I-7a y I-7b: Clorhidrato de los diaestereoisómeros de 2-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-((S)-3-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-acetamida



I-7a



I-7b

5 A una solución de uno de los diaestereoisómeros I-5a y I-5b en 50 ml de DCM se añade el HCl gas por burbujeo. El medio de reacción se deja bajo agitación durante 12 horas a TA. El DCM se evapora y el aceite residual se precipita en éter etílico.

10 A partir del primer diaestereoisómero del ejemplo I-5 (1-7 día1):

Recuperación de un polvo blanco después de la filtración: (26 mg)

LCMS [M+H] = 538 (C₃₀H₃₄Cl₂FN₃O₃)

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,79-9,33 (m; 1,3 H); 7,83 (t; J = 9,0 Hz; 1,0 H); 7,24-7,40 (m; 4,0 H); 6,97-7,15 (m; 3,1 H); 6,73-6,89 (m; 3,2 H); 6,64 (d; J = 2,7 Hz; 0,9 H); 6,51-6,59 (m; 1,0 H); 4,40-4,55 (br m; 1,1 H); 3,86-4,09 (m; 3,6 H); 3,45-3,60 (m; 0,7 H); 2,78-3,05 (m; 2,8 H); 1,79-2,00 (m; 4,5 H); 1,61-1,77 (m; 0,7 H); 0,97 (d; J = 6,7 Hz; 6,0 H).

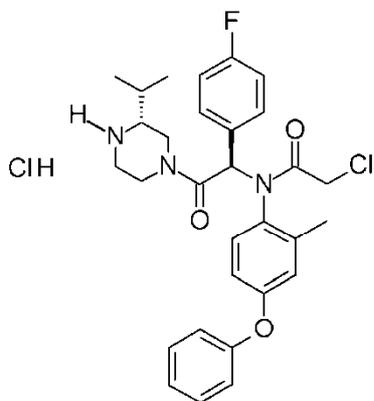
20 A partir del segundo diaestereoisómero del ejemplo I-5 (1-7 día2):

Recuperación de un polvo blanco después de la filtración: (2,62 g)

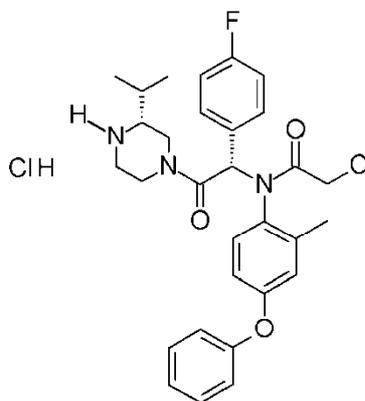
LCMS [M+H] = 538 (C₃₀H₃₄Cl₂FN₃O₃)

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,78-9,51 (m; 1,9 H); 7,82 (t; J = 8,9 Hz; 0,9 H); 7,20-7,41 (m; 4,0 H); 6,97-7,16 (m; 3,1 H); 6,71-6,90 (m; 3,1 H); 6,61-6,70 (m; 1,9 H); 4,46-4,60 (br m; 1,0 H); 3,85-4,15 (m; 3,1 H); 3,00-3,30 (m; 3,0 H); 2,57-2,96 (m; 1,8 H); 1,43-1,98 (m; 4,3 H); 1,00 (dd; J = 8,8 Hz; J = 7,0 Hz; 2,7 H); 0,71 (d; J = 6,8 Hz; 1,6 H); 0,65 (d; J = 6,8 Hz; 1,5 H).

30 **Ejemplo I-8: Clorhidrato de 2-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-((R)-3-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-acetamida**



I-8a



I-8b

35

Se ha utilizado el mismo protocolo que el del ejemplo anterior a partir de cada uno de los diaestereoisómeros del ejemplo I-6.

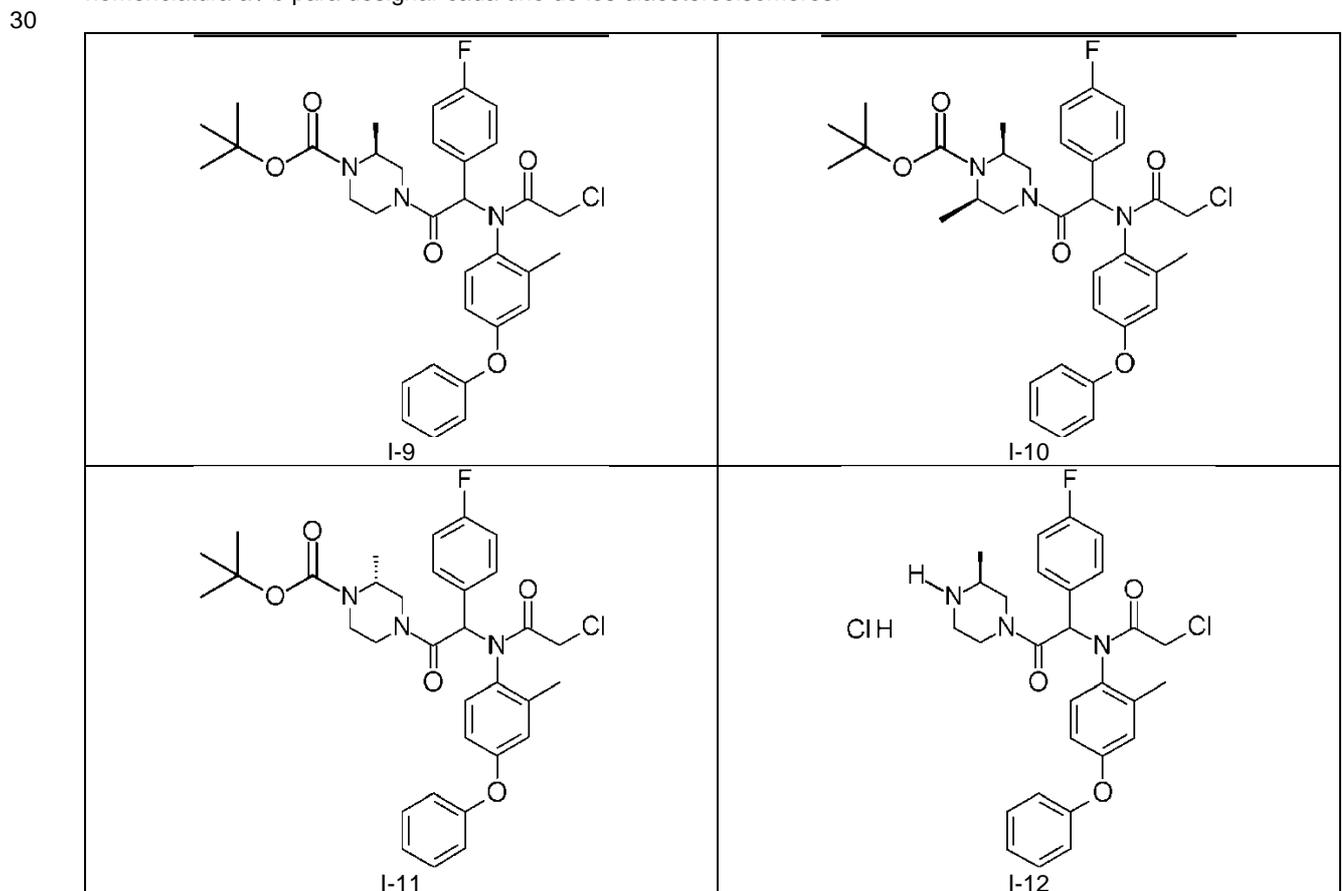
A partir del primer diaestereoisómero del ejemplo I-6 (I-8 dia1):

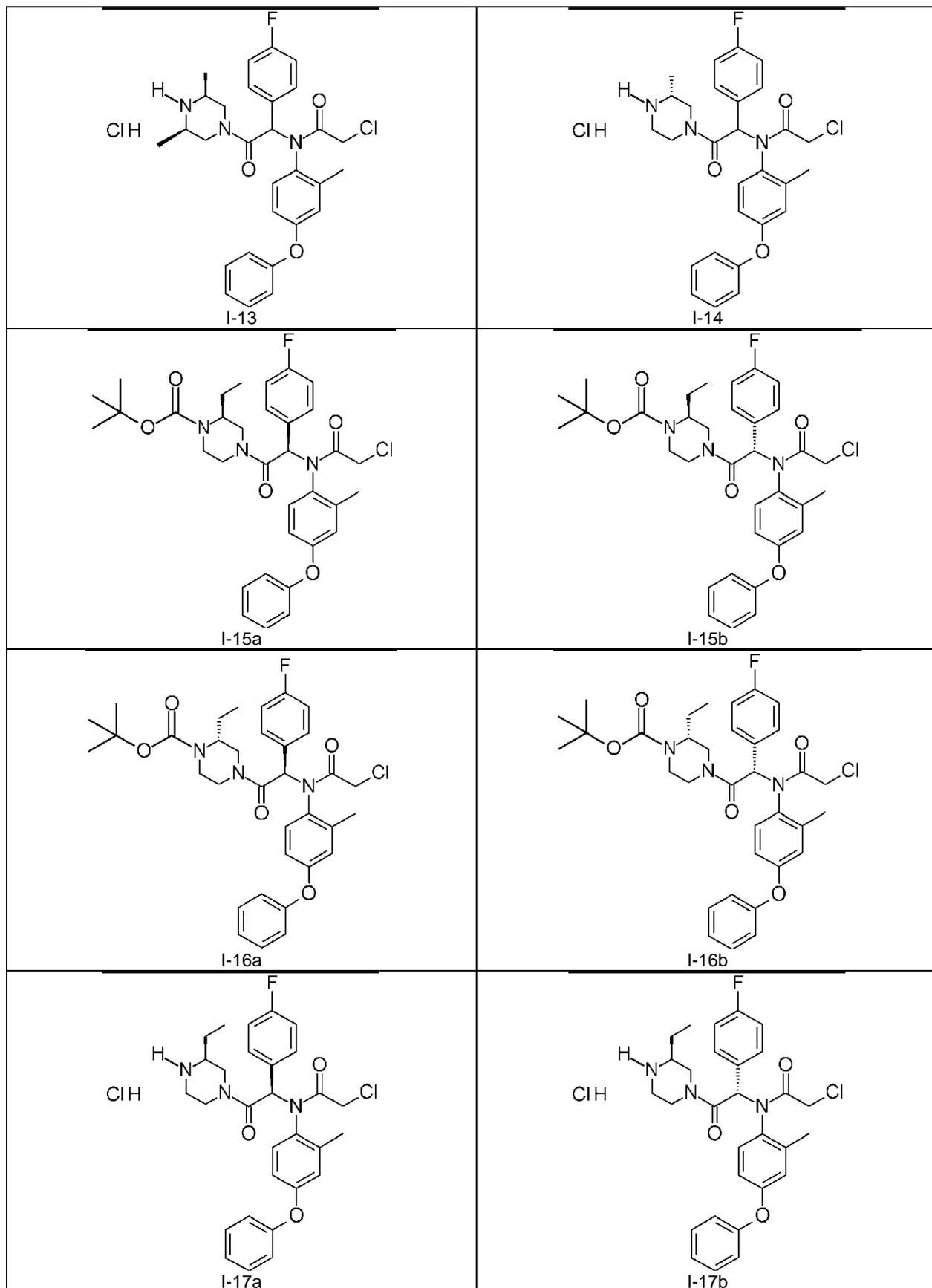
- 5 Recuperación de un polvo blanco después de la filtración: (34 mg; 56%)
- LCMS [M+H] = 538 (C₃₀H₃₄Cl₂FN₃O₃)
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,79-9,33 (m; 1,3 H); 7,83 (t; J = 9,0 Hz; 0,9 H); 7,24-7,40 (m; 4,0 H); 6,97-7,15 (m; 3,1 H); 6,73-6,89 (m; 3,1 H); 6,64 (d; J = 2,7 Hz; 1,0 H); 6,51-6,59 (m; 1,0 H); 4,41-4,56 (br m; 1,1 H); 3,86-4,09 (m; 3,4 H); 3,45-3,60 (m; 0,7 H); 2,78-3,05 (m; 2,8 H); 1,79-2,00 (m; 4,4 H); 1,61-1,77 (m; 0,8 H); 0,97 (d; J = 6,7 Hz; 6,0 H).

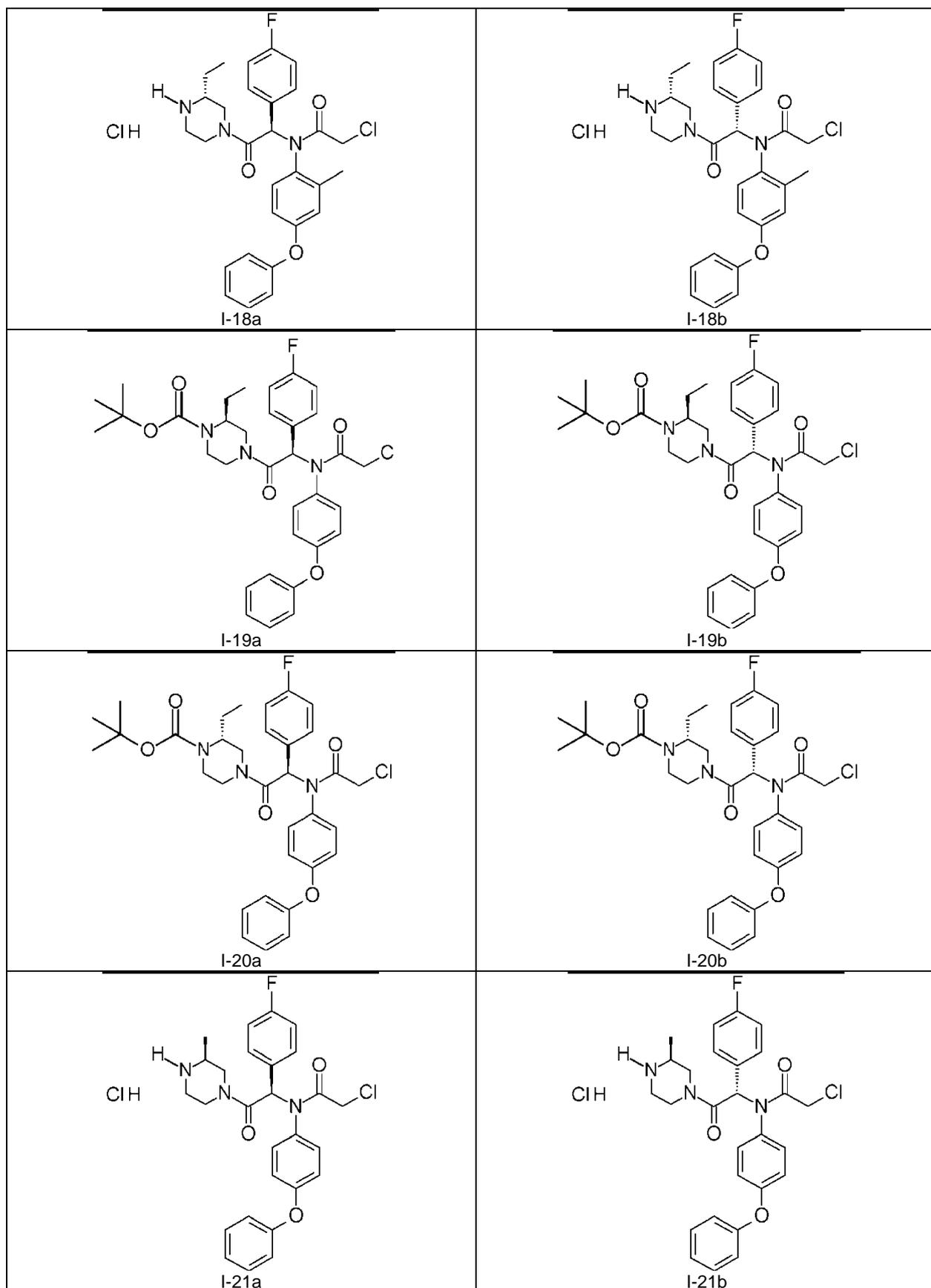
A partir del segundo diaestereoisómero del ejemplo I-6 (I-8 dia2):

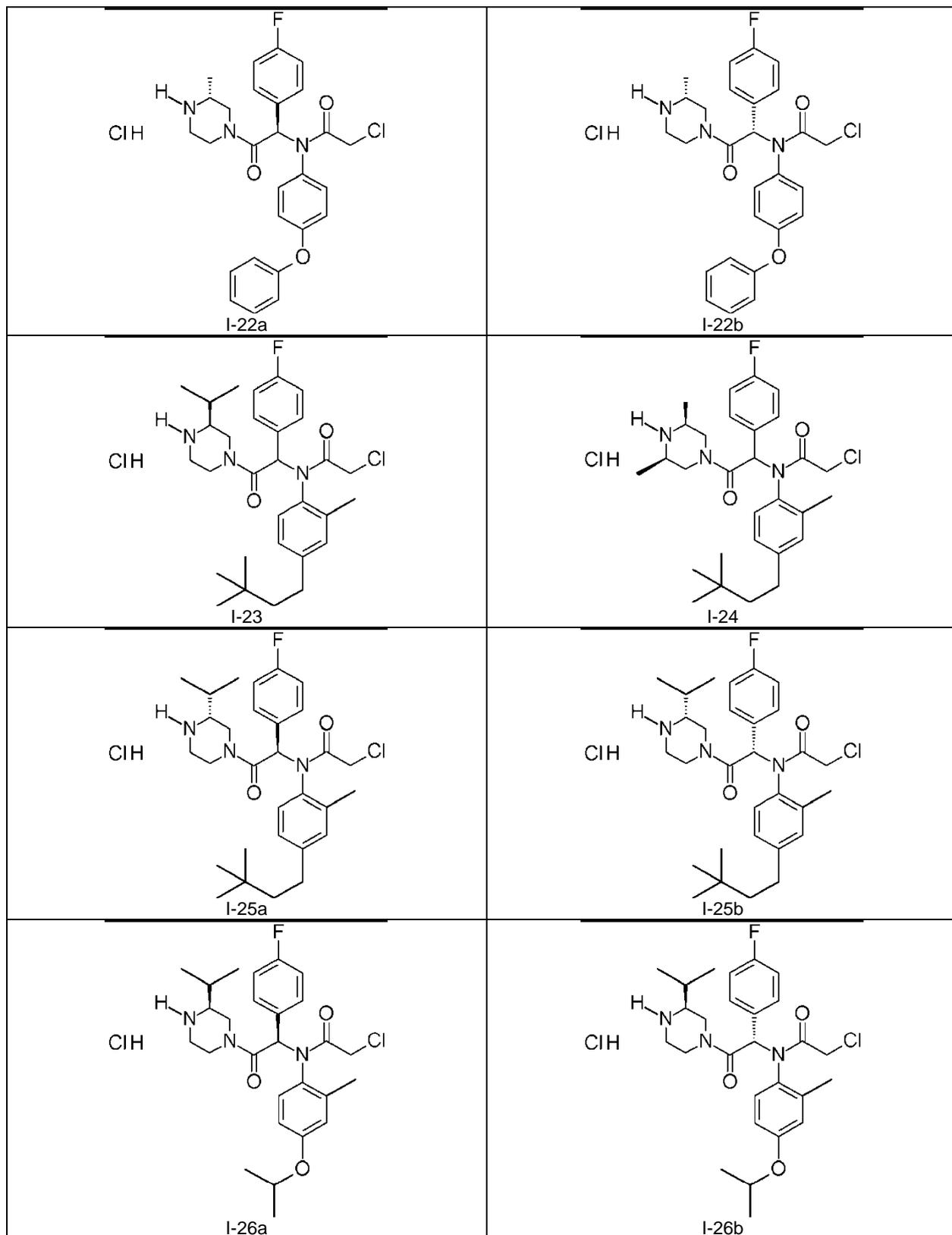
- 15 Recuperación de un polvo blanco después de la filtración: (30 mg; 54%)
- LCMS [M+H] = 538 (C₃₀H₃₄Cl₂FN₃O₃)
- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,78-9,51 (m; 1,5 H); 7,82 (t; J = 8,9 Hz; 1,0 H); 7,20-7,41 (m; 4,0 H); 6,97-7,16 (m; 3,1 H); 6,71-6,90 (m; 3,2 H); 6,61-6,70 (m; 1,9 H); 4,46-4,60 (br m; 1,0 H); 3,85-4,15 (m; 3,1 H); 3,00-3,30 (m; 2,9 H); 2,57-2,96 (m; 1,8 H); 1,43-1,98 (m; 4,3 H); 1,00 (dd; J = 8,8 Hz; J = 7,0 Hz; 2,7 H); 0,71 (d; J = 6,8 Hz; 1,6 H); 0,65 (d; J = 6,8 Hz; 1,5 H).

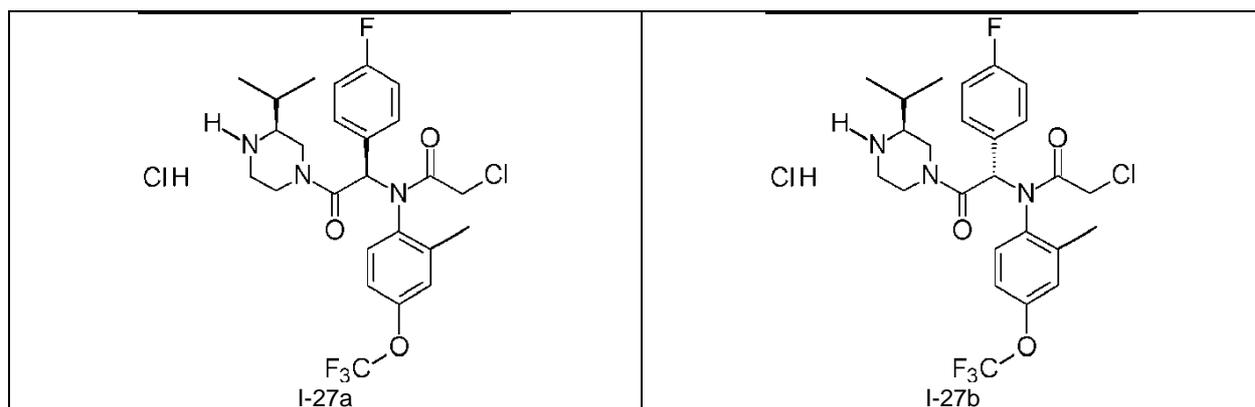
- 25 Utilizando los mismos modos de realización y los mismos modos de separación por cromatografía sobre sílice que antes, se han preparado los ejemplos siguientes a partir de anilinas y de piperazinas diversamente sustituidas. Se han aislado o bien en forma de mezcla de dos o cuatro diaestereoisómeros (un número de ejemplo para la misma estructura química), o bien en forma de diaestereoisómeros separados. En este último caso, se ha utilizado la nomenclatura a / b para designar cada uno de los diaestereoisómeros.





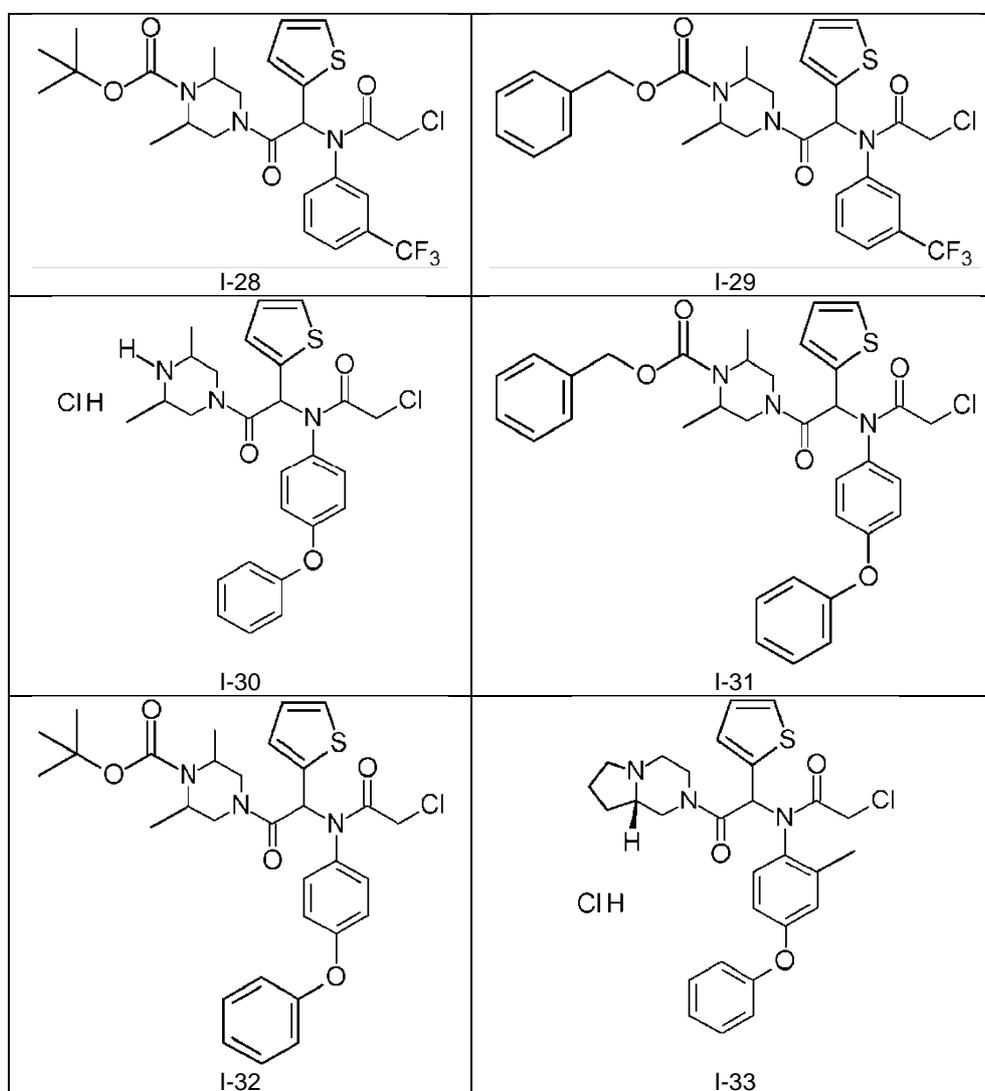


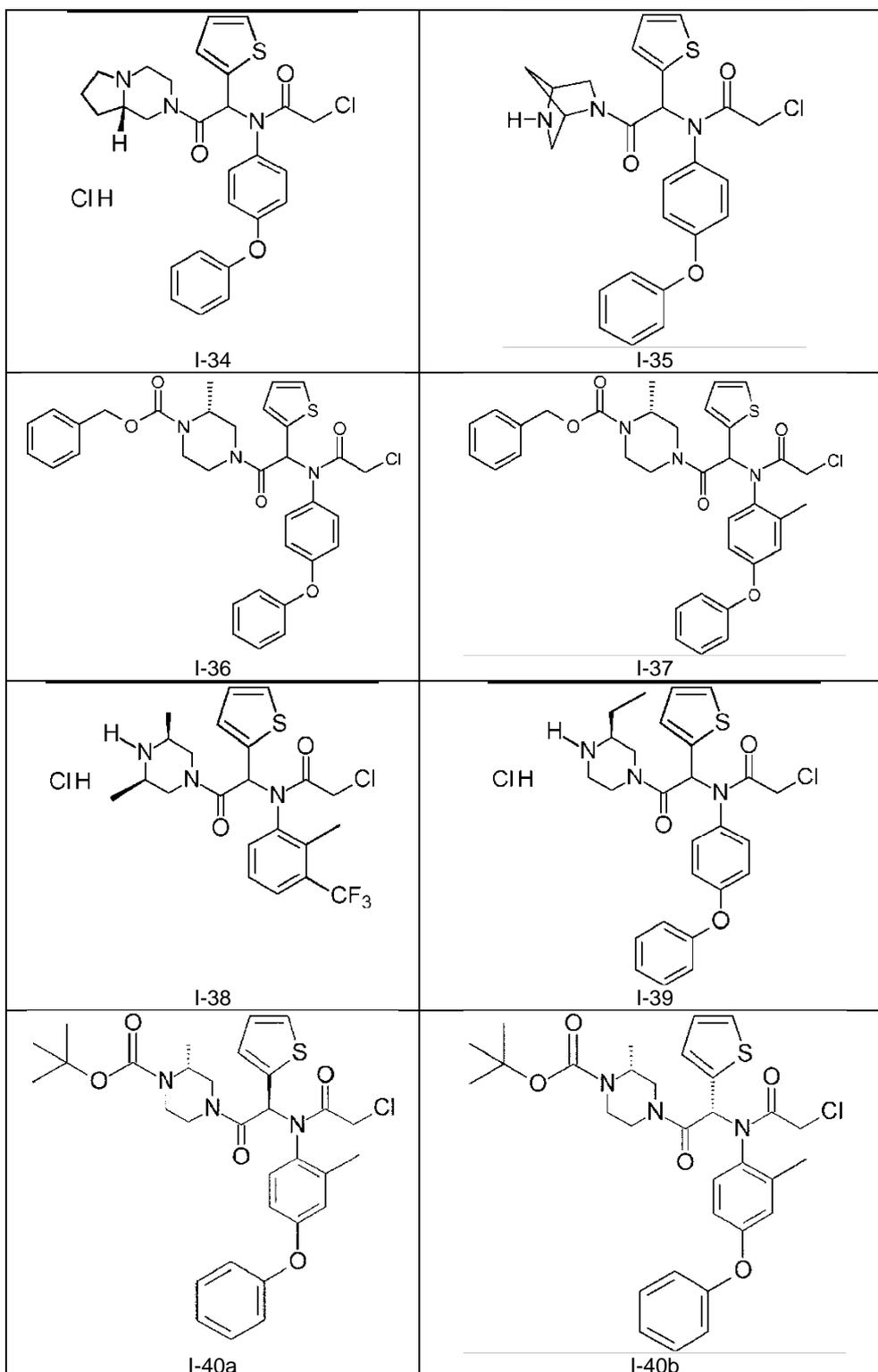


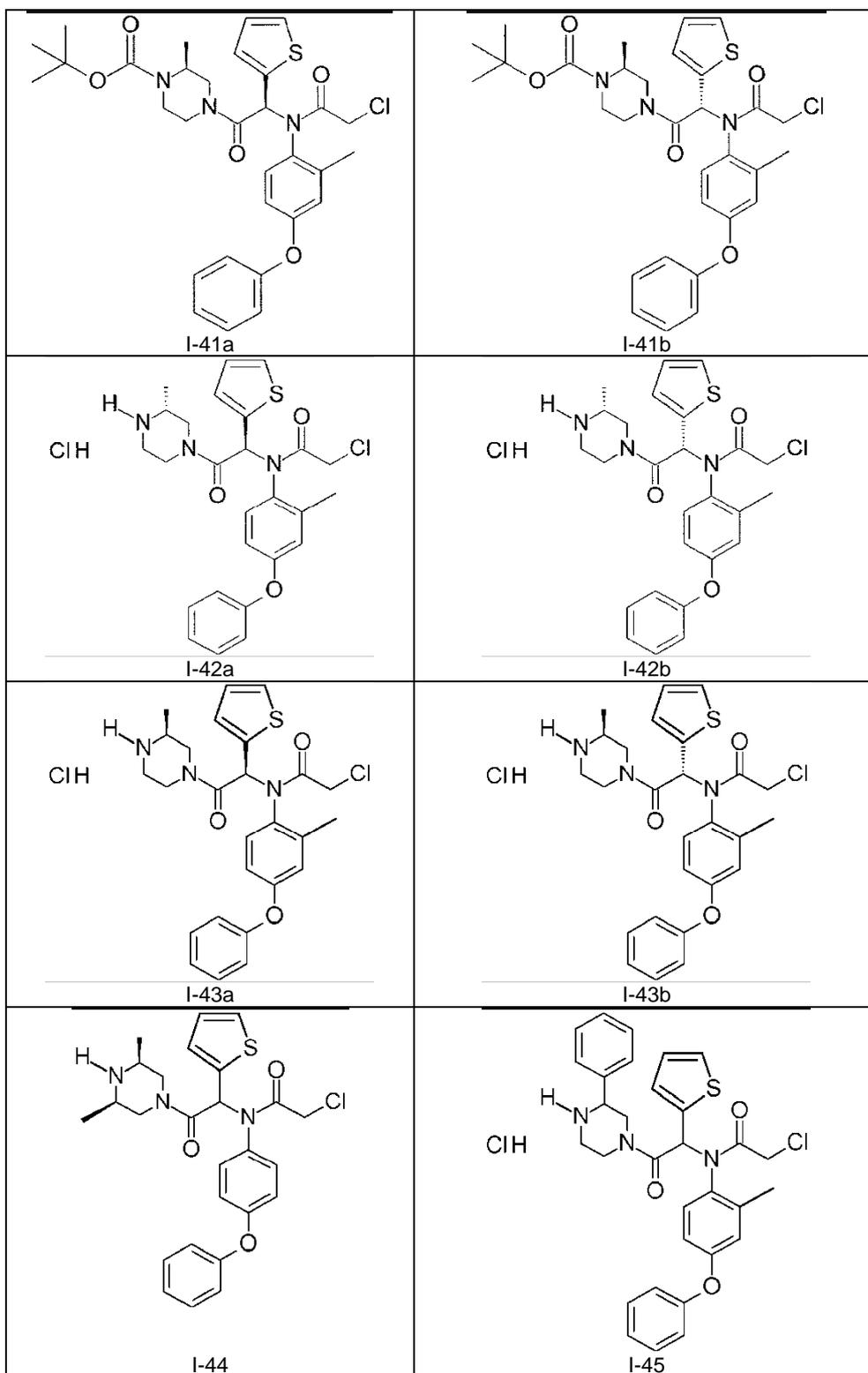


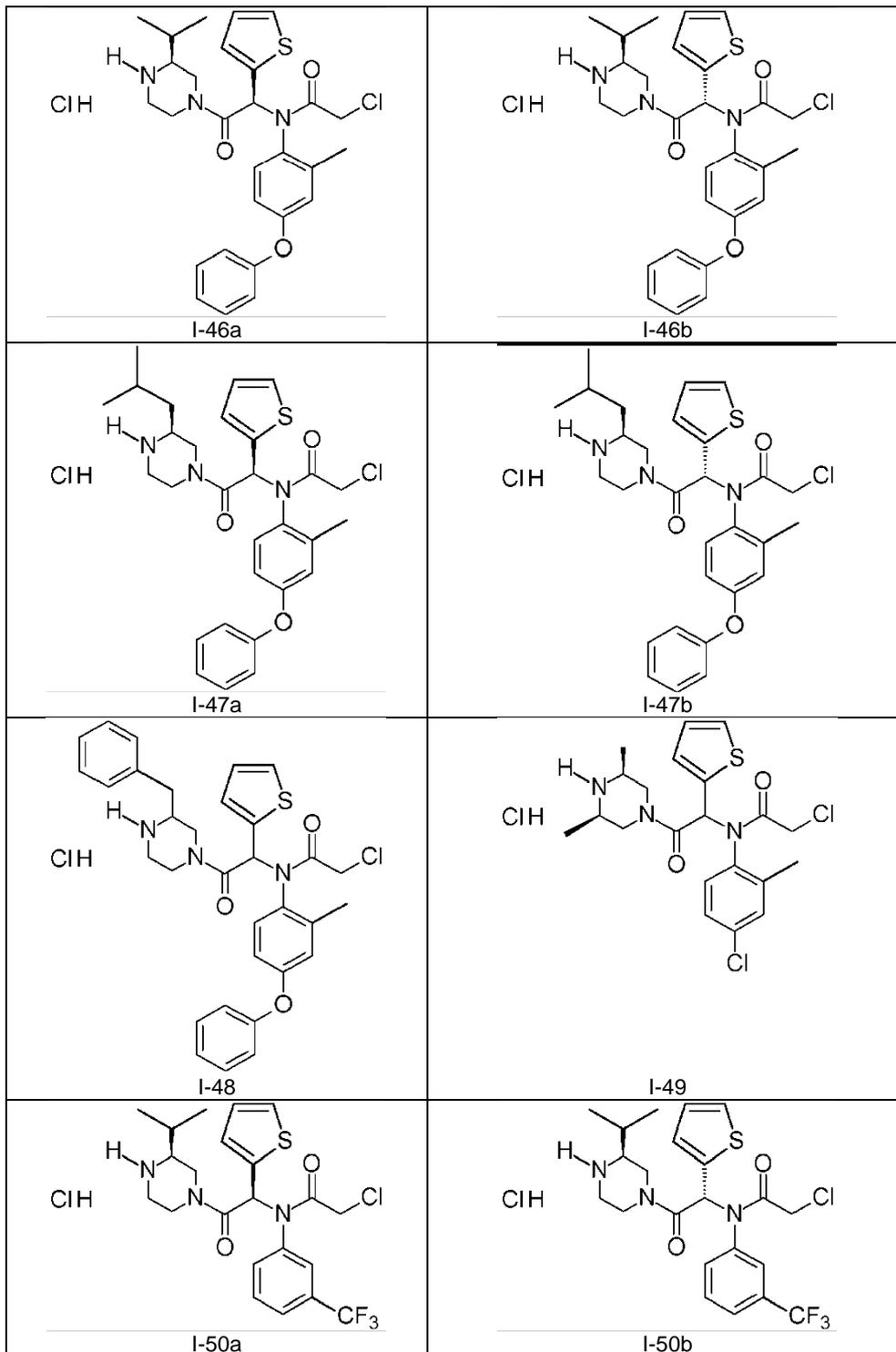
Se obtuvieron los ejemplos siguientes sustituyendo el éster etílico del ácido (4-fluoro-fenil)-oxo-acético por el tioen-2-glioxilato de etilo y utilizando los mismos modos de realización que anteriormente.

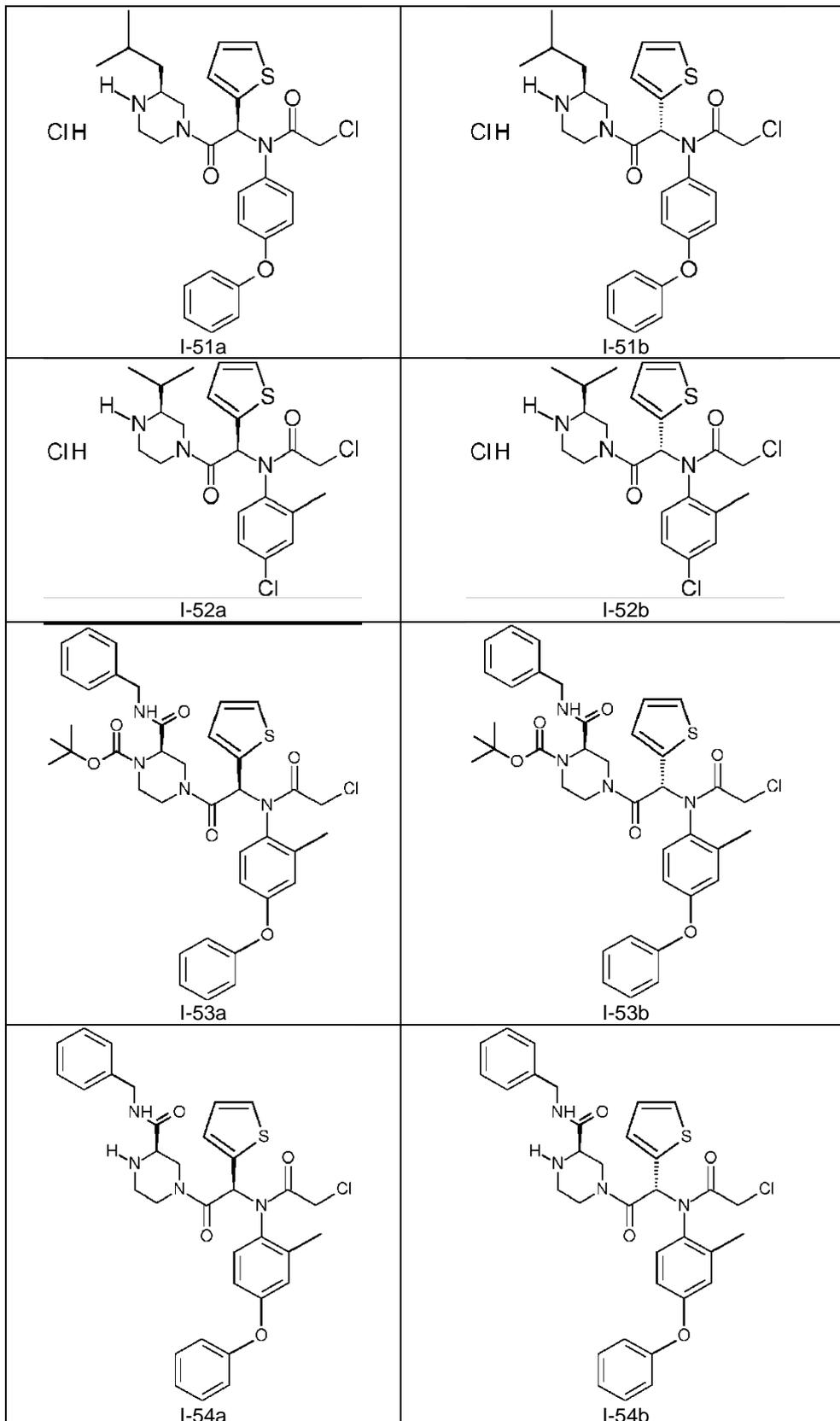
5

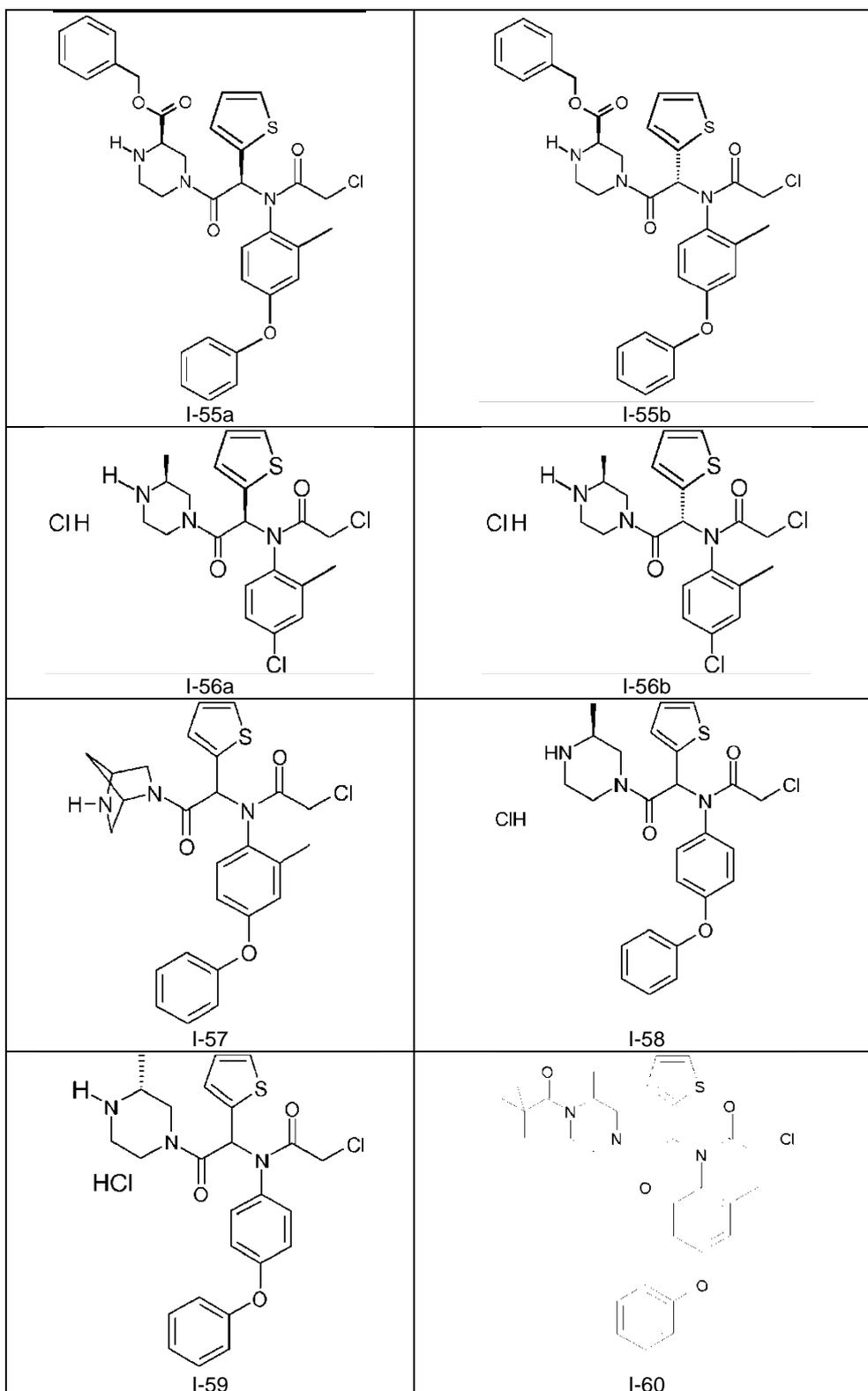


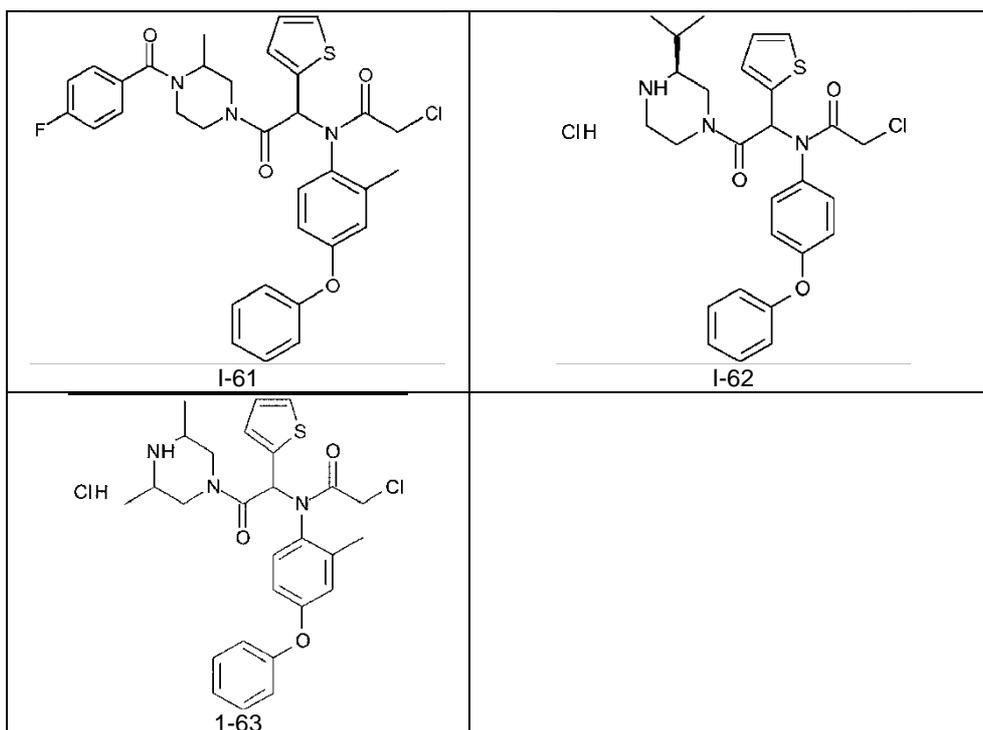












II – Estudio farmacológico de los compuestos según la presente invención

1) Ensayos de citotoxicidad

5

Los efectos de los compuestos de la invención sobre la proliferación de células cancerosas se estudiaron sobre diferentes líneas celulares cancerosas humanas de orígenes tisulares diferentes (MCF-7: cáncer de mama, MCF-7/adr: cáncer de mama resistente a la adriamicina, HL-60: leucemia aguda de promielocito, HL-60/R10: leucemia aguda de promielocito resistente a la doxorubicina, HT29: adenocarcinoma del colon, Mia Paca2: tumor de páncreas, Panc-1: tumor de páncreas exocrino, SK-OV-3: tumor de ovario resistente al cis-platino y a la adriamicina). Las células cancerosas utilizadas para este estudio se incubaron a 37°C en presencia de uno de los compuestos de la invención añadido en el medio de cultivo a diferentes concentraciones.

10

15

20

25

Las líneas celulares cancerosas provienen de ATCC (American Type Culture Collection) en el caso de MCF-7, del hospital de la Pitié Salpêtrière para MCF-7/adr y de Oncodesign (Dijon, France) para HL-60, HL-60/R10, HT29, MiaPaCa2, Panc-1 y SK-OV-3. Se cultivaron en medio RPMI 1640 que contiene 2 mM L-Glutamina y suplementado con el 10% de suero fetal de ternera (Lonza; Verviers, Bélgica). Todas las líneas celulares se mantuvieron en cultivo a 37°C en una atmósfera húmeda que contiene un 5% de CO₂. La proliferación celular se evaluó utilizando el reactivo ViaLight[®] Plus Assay Kit (Lonza; Verviers, Bélgica) respetando las instrucciones del fabricante. Las células se inocularon en placas de cultivo de 96 pocillos compatibles con la lectura de la luminiscencia (placas blancas de fondo transparente) a razón de 5.000 a 10.000 células por pocillo en 100 µl de medio de cultivo. Después de 24 horas de preincubación a 37°C, los compuestos de la invención disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO) se añadieron individualmente en cada uno de los pocillos a razón de 0,5 µl por pocillo. Después de 72 horas de incubación a 37°C en una atmósfera húmeda que contiene un 5% de CO₂, se añaden 50 µl de tampón de lisis en cada pocillo, 15 minutos después, se añade 100 µl de agente de medición de ATP. Las placas se leyeron con luminómetro a fin de evaluar la viabilidad celular. Los datos obtenidos se trataron por ordenador a fin de obtener el EC₅₀, es decir el valor de la concentración de cada uno de los compuestos que induce el 50% de viabilidad celular en comparación con el control (0,5% DMSO solo).

30

Los resultados obtenidos se presentan en las tablas 1 y 2 siguientes.

Tabla 1: Resultados obtenidos con las líneas celulares HL-60, HL60/R10, MCF-7 y MCF-7/adr (EC₅₀ expresados en nM)

| Ejemplo n° | EC ₅₀ (nM) | | | |
|------------|-----------------------|----------|-------|------------|
| | HL-60 | HL60/R10 | MCF-7 | MCF-7 /adr |
| I-1 dia1 | 1799 | -219 | -2500 | 338 |
| I-1 dia2 | 824 | 23 | 1304 | 39 |
| I-2 dia1 | 728 | 40 | 2091 | 49 |

ES 2 606 289 T3

| Ejemplo n° | EC ₅₀ (nM) | | | |
|------------|-----------------------|----------|-------|------------|
| | HL-60 | HL60/R10 | MCF-7 | MCF-7 /adr |
| I-2 dia2 | 2061 | 472 | 2500 | 645 |
| I-3 dia1 | 1311 | 15 | 927 | 55 |
| I-3 dia2 | 504 | 2 | 301 | 9 |
| I-4 dia1 | 648 | 4 | 315 | 13 |
| I-4 dia2 | 1321 | 62 | 863 | 166 |
| I-7 dia1 | 2500 | 604 | 2500 | 618 |
| I-7 dia2 | 1938 | 26 | 1954 | 98 |
| I-8 dia1 | 2029 | 54 | 1740 | 148 |
| I-8 dia2 | 1737 | 312 | 2410 | 477 |
| I-9 | 771 | 99 | 2500 | 108 |
| I-10 | 641 | 131 | 2500 | 151 |
| I-11 | 939 | 68 | 2500 | 102 |
| I-12 | 2321 | 82 | 1787 | 421 |
| I-13 | 1989 | 88 | 2500 | 532 |
| I-14 | 1848 | 95 | 2500 | 232 |
| I-16 dia1 | 1478 | 450 | 2500 | 527 |
| I-16 dia2 | 1913 | 317 | 2500 | 443 |
| I-17 dia1 | 2313 | 353 | 2500 | 898 |
| I-17 dia2 | 1604 | 49 | 1994 | 152 |
| I-18 dia1 | 1596 | 140 | 2500 | 485 |
| I-18 dia2 | 352 | 44 | 591 | 152 |
| I-19 dia1 | 516 | 97 | 2500 | 128 |
| I-19 dia2 | 453 | 24 | 2500 | 35 |
| I-20 dia1 | 196 | 80 | 1571 | 73 |
| I-20 dia2 | 1478 | 139 | 2500 | 165 |
| I-21 dia1 | 2447 | 13 | 1950 | 93 |
| I-21 dia2 | 630 | 8 | 869 | 10 |
| I-22 dia1 | 1995 | 17 | 569 | 131 |
| I-22 dia2 | 1149 | 18 | 430 | 34 |
| I-23 | 559 | 12 | nd | nd |
| I-24 | 626 | 15 | nd | nd |
| I-25 dia1 | 1122 | 43 | nd | nd |
| I-25 dia2 | 819 | 103 | nd | nd |
| I-26 dia1 | 2447 | 13 | 1950 | 93 |
| I-26 dia2 | 630 | 8 | 869 | 10 |
| I-27 dia1 | 1995 | 17 | 569 | 131 |
| I-27 dia2 | 1149 | 18 | 430 | 34 |
| I-28 | 623 | 206 | nd | nd |
| I-29 | 939 | 38 | 1032 | 54 |
| I-30 | 202 | 10 | 1006 | 44 |
| I-31 | 766 | 64 | 2500 | 89 |
| I-32 | 175 | 78 | 2500 | 58 |
| I-33 | 2500 | 157 | 2500 | 394 |
| I-34 | 1123 | 30 | 1775 | 100 |
| I-35 | 300 | 249 | 632 | 863 |
| I-36 | 372 | 28 | 2500 | 24 |
| I-37 | 967 | 154 | 2500 | 156 |
| I-38 | 2500 | 189 | 2500 | 851 |
| I-39 | 1814 | 9 | 776 | 52 |
| I-40 dia1 | 2129 | 248 | 2500 | 371 |
| I-40 dia2 | 2500 | 487 | 2500 | 827 |
| I-43 dia2 | 1886 | 20 | 1424 | 126 |
| I-44 | 215 | 7 | nd | nd |
| I-45 | 2136 | 17 | nd | nd |
| I-46 dia1 | 2500 | 318 | 2500 | 544 |
| I-46 dia2 | 449 | 10 | 1184 | 58 |
| I-47 dia1 | 936 | 54 | nd | nd |
| I-47 dia2 | 849 | 8 | nd | nd |
| I-48 | 1991 | 10 | nd | nd |
| I-49 | 1166 | 321 | nd | nd |
| I-50 dia1 | 2102 | 259 | nd | Nd |

| Ejemplo n° | EC ₅₀ (nM) | | | |
|------------|-----------------------|----------|-------|------------|
| | HL-60 | HL60/R10 | MCF-7 | MCF-7 /adr |
| I-50 dia2 | 841 | 8 | nd | nd |
| I-51 dia1 | 145 | 96 | nd | nd |
| I-51 dia2 | 3 | 1 | nd | nd |
| I-52 dia1 | 2500 | 194 | nd | nd |
| I-52 dia2 | 223 | 24 | nd | nd |
| I-53 dia1 | 1981 | 645 | 2064 | 462 |
| I-53 dia2 | 547 | 305 | nd | nd |
| I-58 | 1058 | 11 | 870 | 88 |
| I-59 | 956 | 16 | 745 | 106 |

nd = no determinado

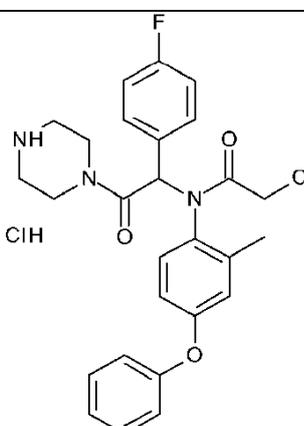
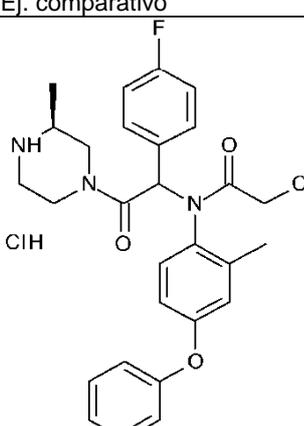
Tabla 2: Resultados obtenidos con otras líneas celulares (EC₅₀ expresadas en nM)

| Ejemplo n° | EC ₅₀ (nM) | | | |
|------------|-----------------------|-----------|--------|---------|
| | HT29 | Mia PaCa2 | Panc-1 | SK-OV-3 |
| I-3 dia2 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| I-7 dia2 | 8 | 13 | 5 | 7 |
| I-43 dia2 | 10 | 18 | 7 | 9 |
| I-46 dia2 | 6 | 10 | 4 | 6 |
| I-50 dia2 | 9 | 2200 | 9 | 11 |

- 5 Las tablas 3 y 4 siguientes ilustran la ganancia de actividad citotóxica sobre la línea resistente HL60/R10 obtenida con los compuestos que poseen una piperazina sustituida en posición alfa del nitrógeno 4 de la piperazina con respecto a una piperazina no sustituida y/o a otra posición de la piperazina. La mejor actividad citotóxica se obtiene por la configuración absoluta (S) de esta sustitución.

10

Tabla 3: Resultados obtenidos con diferentes sustituciones de la piperazina

| Ejemplo | EC ₅₀ (nM) | |
|---|-----------------------|-----------|
| | HL-60 | HL-60/R10 |
|  <p>ClH</p> <p>Ej. comparativo</p> | 1627 | 226 |
|  <p>ClH</p> <p>I-12</p> | 2321 | 82 |

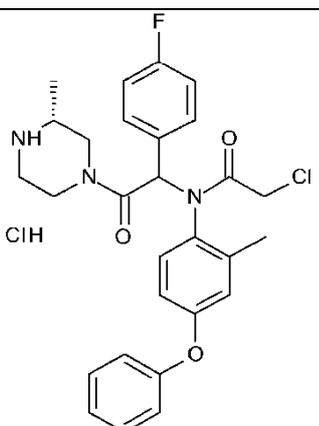
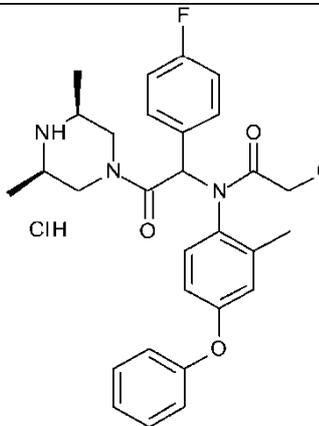
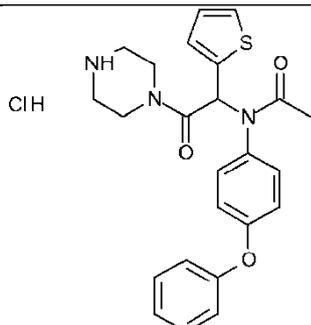
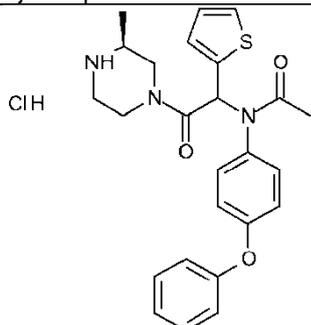
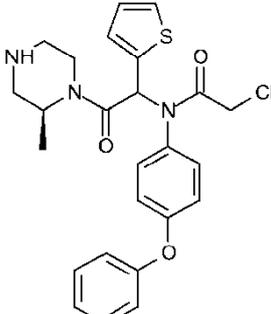
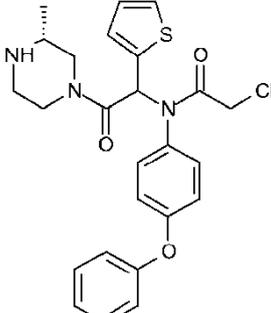
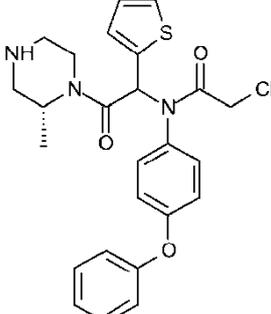
| Ejemplo | EC ₅₀ (nM) | |
|--|-----------------------|-----------|
| | HL-60 | HL-60/R10 |
|  <p>I-14</p> | 1989 | 88 |
|  <p>I-13</p> | 1848 | 95 |

Tabla 4: Resultados obtenidos con diferentes sustituciones de la piperazina

| Ejemplo | EC ₅₀ (nM) | |
|--|-----------------------|-----------|
| | HL-60 | HL-60/R10 |
|  <p>Ej. comparativo</p> | 579 | 21 |
|  <p>I-58</p> | 1058 | 11 |

| Ejemplo | EC ₅₀ (nM) | |
|---|-----------------------|-----------|
| | HL-60 | HL-60/R10 |
| <p>ClH</p>  <p>Ej. comparativo</p> | 662 | 65 |
| <p>ClH</p>  <p>I-59</p> | 966 | 16 |
| <p>ClH</p>  <p>Ej. comparativo</p> | 311 | 38 |

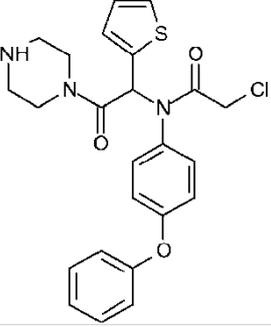
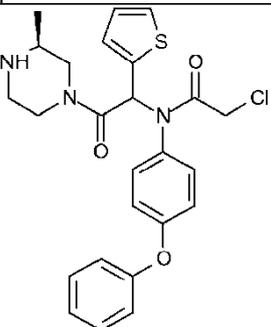
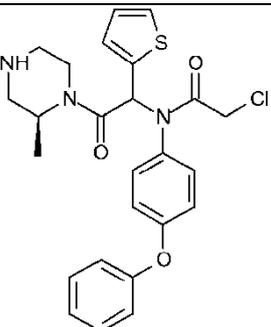
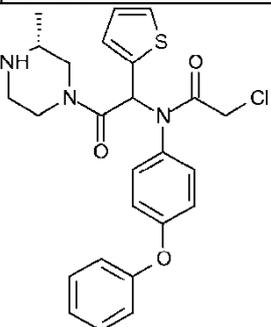
2) Determinación de la solubilidad acuosa

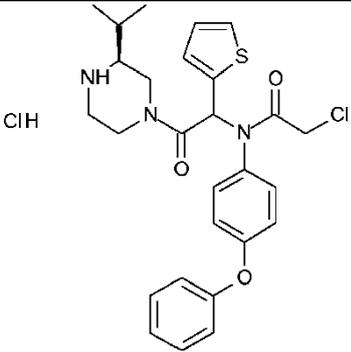
5 La solubilidad acuosa es un parámetro fisicoquímico importante para mejorar las propiedades ADME (Absorción, distribución, metabolismo y excreción) de las moléculas (Drug-like properties: concepts, structure design and methods, Edward Harvel Kerns, Li Di; Academic Press, 2008).

10 La solubilidad acuosa de cada compuesto se ha medido a pH 7,4. Se ha medido mediante HPLC sobre los sobrenadantes obtenidos por centrifugación después de la saturación de los medios por un exceso de compuesto después de 24h de agitación y a una temperatura de 20°C. La preparación y el tratamiento de las muestras son realizados por un robot.

15 La tabla 5 muestra la ganancia de solubilidad acuosa obtenida para un compuesto según la invención I-58 con respecto a una piperazina no sustituida o sustituida en otra posición.

Tabla 5: Solubilidad acuosa obtenida con diferentes sustituciones de la piperazina

| Ejemplo | Solubilidad ($\mu\text{g/ml}$) |
|---|----------------------------------|
| ClH  Ej. comparativo | 68 |
| ClH  I-58 | 203 |
| ClH  Ej. comparativo | 105 |
| ClH  I-59 | 152 |

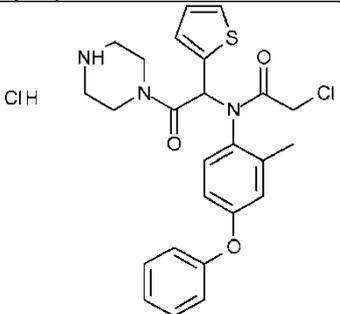
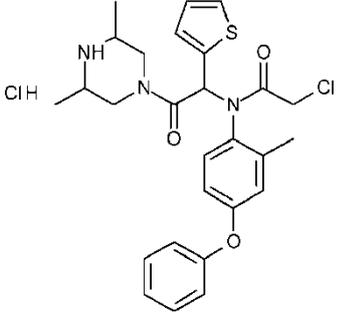
| Ejemplo | Solubilidad (µg/ml) |
|--|---------------------|
|  <p>ClH</p> <p>I-62</p> | 50 |

3) Parámetros farmacocinéticos en el ratón

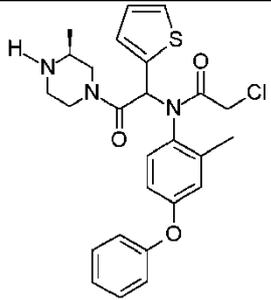
5 El comportamiento farmacocinético de los compuestos es un pre-requisito necesario para su utilización razonada en experimentación *in vivo*. Los compuestos son administrados en solución DMSO por vía intravenosa (IV) o vía oral (PO) en ratones balb/c. Se han extraído unas muestras de sangre en tiempos que van de 5 minutos a 6 horas, se recuperan los plasmas y se determina la concentración de los compuestos en cada muestra por LC/MS/MS. Los datos obtenidos permiten la elaboración de curvas tiempo-concentración y la determinación de los parámetros fundamentales tales como el tiempo de $\frac{1}{2}$ vida plasmática del compuesto ($T_{1/2}$), la zona debajo de la curva a un tiempo dado (AUCt) y la concentración máxima obtenida (Cmax). La tabla 6 muestra la ganancia aportada por una sustitución de la piperazina sobre los parámetros farmacocinéticos de los compuestos administrados por vía intravenosa a la dosis de 10 mg/kg.

15 En la figura 1, se dan las curvas tiempo-concentración plasmática para un ratón tras la administración de I-43 dia2 por vía IV y PO. El compuesto I-43 dia2 presenta así una buena biodisponibilidad en el ratón, particularmente por vía oral.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos obtenidos con diversas sustituciones de la piperazina

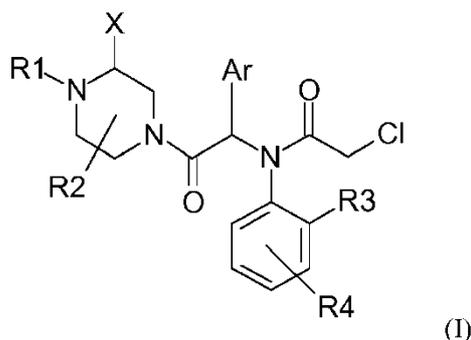
| Ejemplo | Cmax(ng/ml) | AUCt(ng/ml*h) | AUCinf(ng/ml*h) | t _{1/2} (h) |
|---|-------------|---------------|-----------------|----------------------|
|  <p>ClH</p> <p>Ej. comparativo</p> | 1469,50 | 1278,25 | 1321,68 | 1,38 |
|  <p>ClH</p> <p>I-63</p> | 3797,6 | 3287,08 | 3837,61 | 2,64 |

ES 2 606 289 T3

| Ejemplo | C _{max} (ng/ml) | AUC _t (ng/ml*h) | AUC _{inf} (ng/ml*h) | t _{1/2} (h) |
|--|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------|
| <p data-bbox="327 376 375 405">ClH</p>  <p data-bbox="327 600 422 629">I-43 dia 2</p> | 1424,37 | 1677,94 | 2057,38 | 2,47 |

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) siguiente:

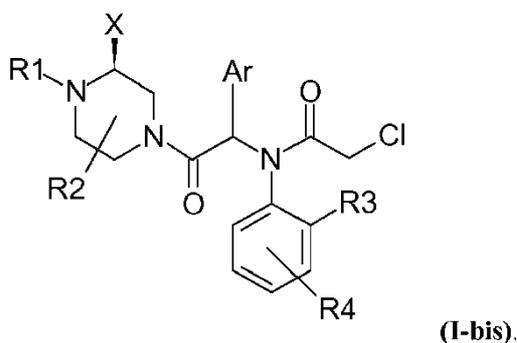


así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, en particular una mezcla de enantiómeros, y en particular una mezcla racémica,

en la que:

- X representa un grupo alquilo (C₁-C₆), fenilo, bencilo, C(O)OR₅, o C(O)NHR₅,
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C(O)H, C(O)R₆, o C(O)OR₆,
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), o R₂ forma con R₁ o X una cadena hidrocarbonada saturada de manera que se forme un anillo de 5 o 6 miembros, en particular de 5 miembros,
- R₃ representa un átomo de hidrógeno o un halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆),
- R₄ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, CN, NO₂, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ariloxi, benciloxi, o heteroariloxi, estando eventualmente dicho grupo sustituido con uno o varios átomos de halógeno,
- Ar representa un grupo tiofenilo o un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, y
- R₅ y R₆ representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆), aril-alquilo (C₁-C₆) o arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que responde a la fórmula (I-bis) siguiente:

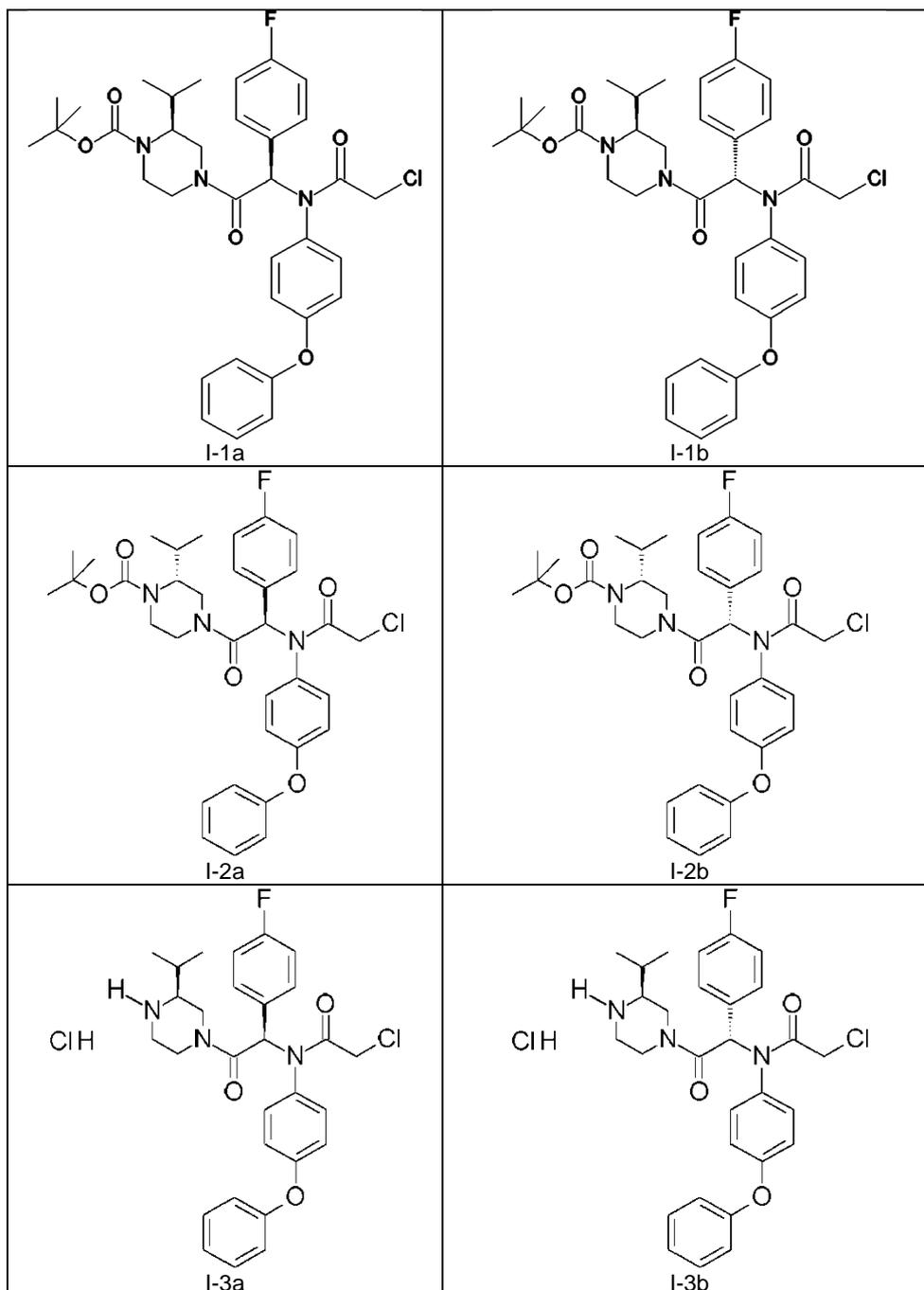


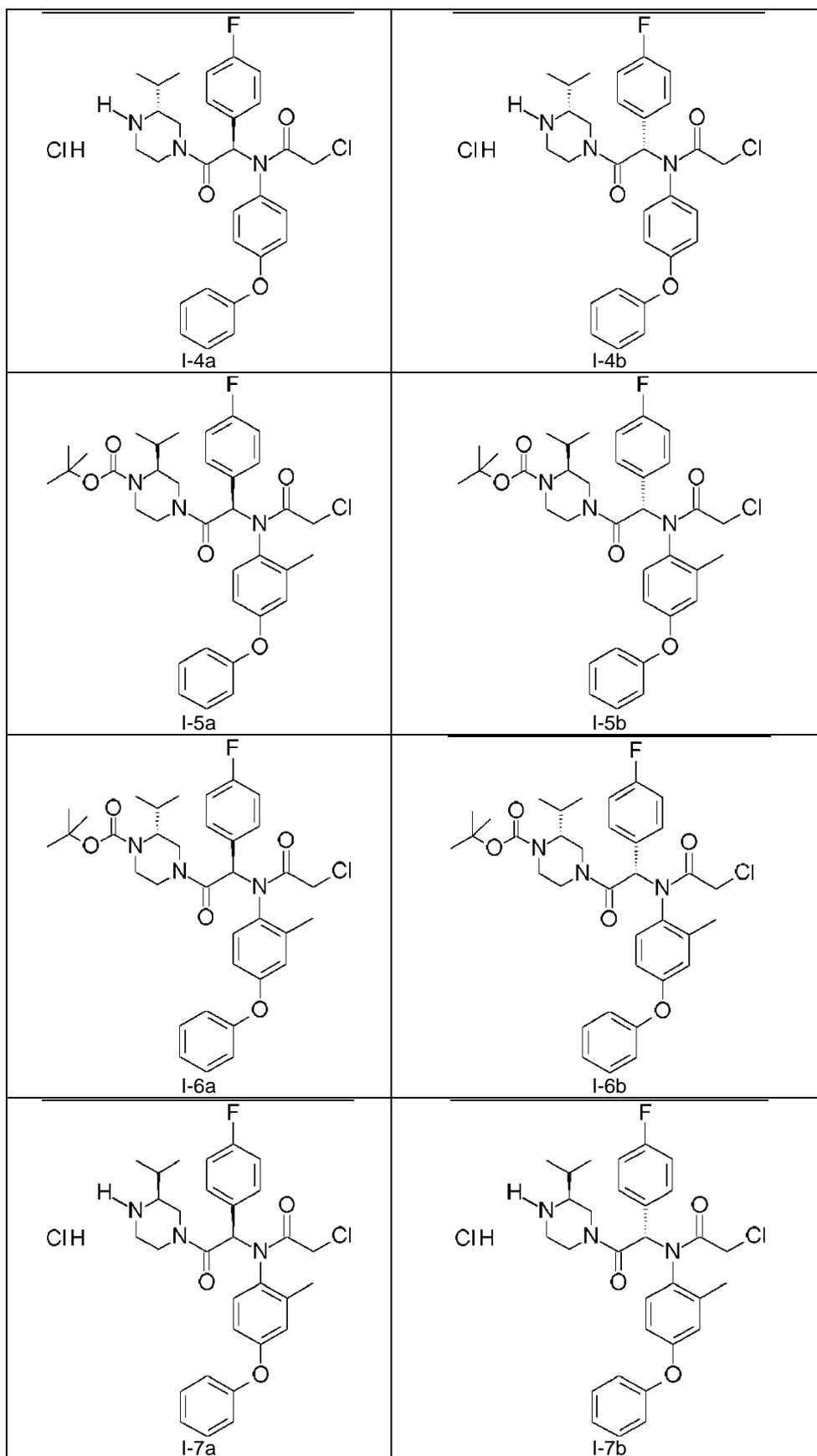
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que Ar representa un grupo tiofenilo o un grupo fenilo sustituido con uno o varios átomos de flúor, tal como el 4-fluoro-fenilo.

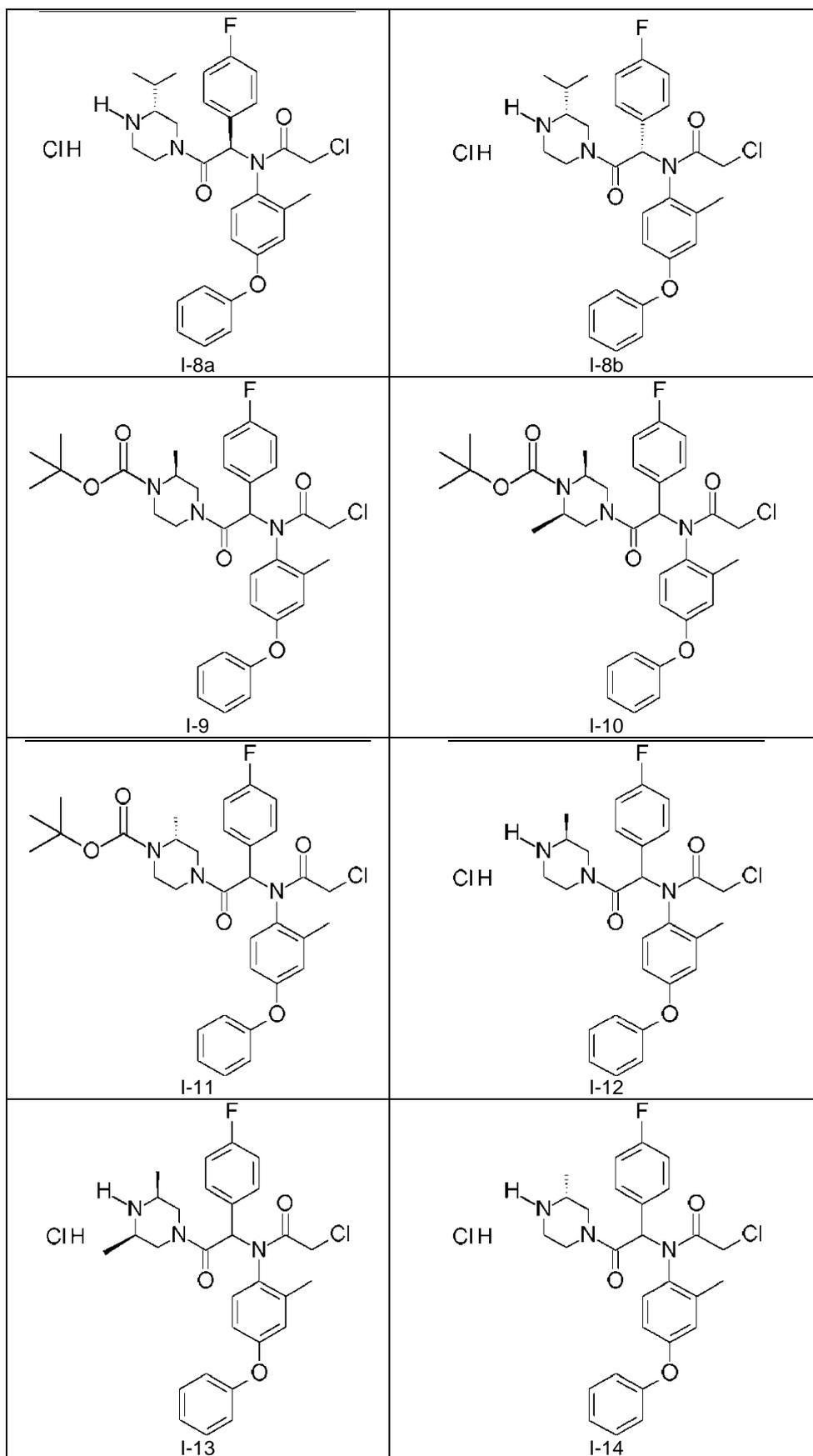
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R₄ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), o ariloxi, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, en particular de flúor.

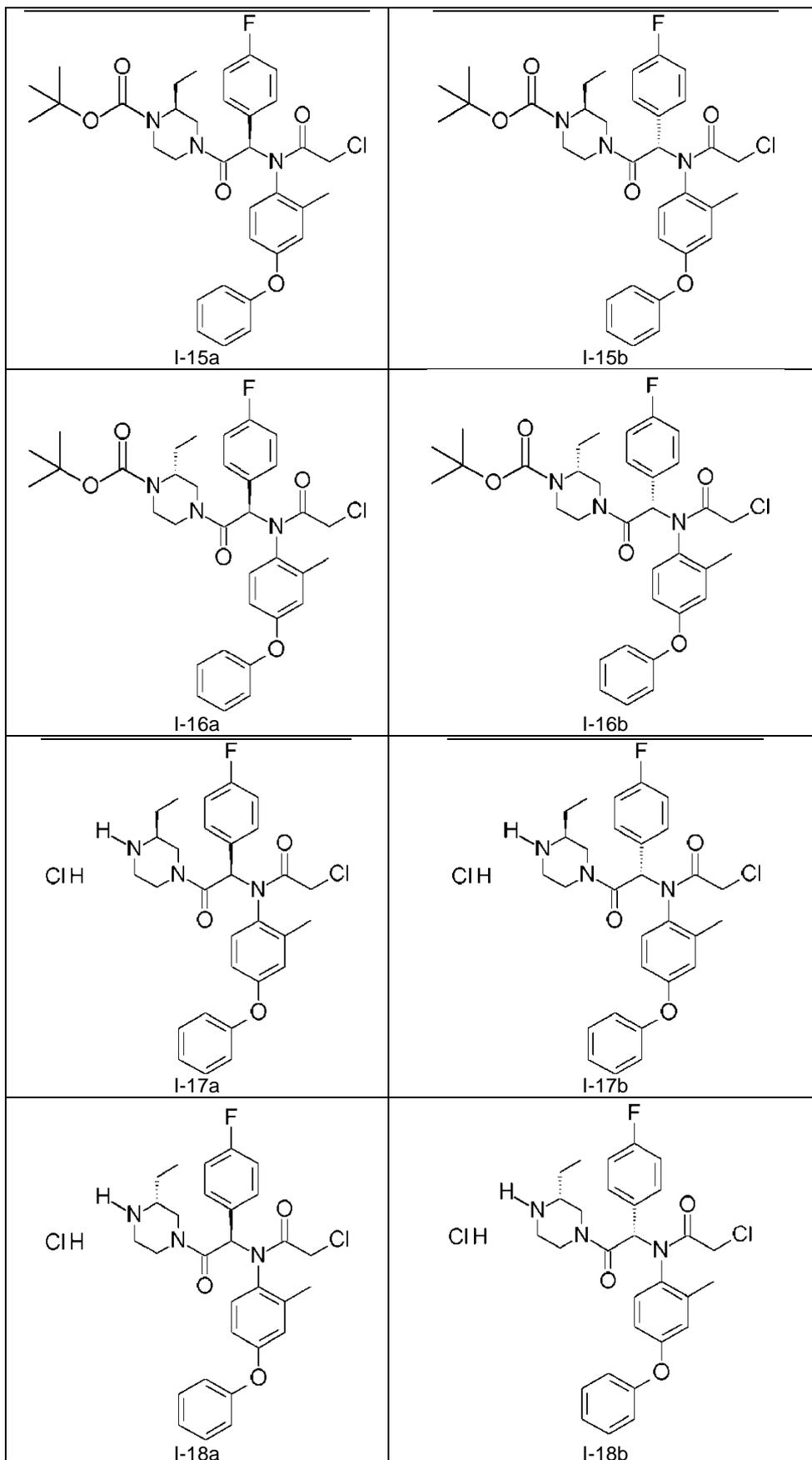
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como metilo.

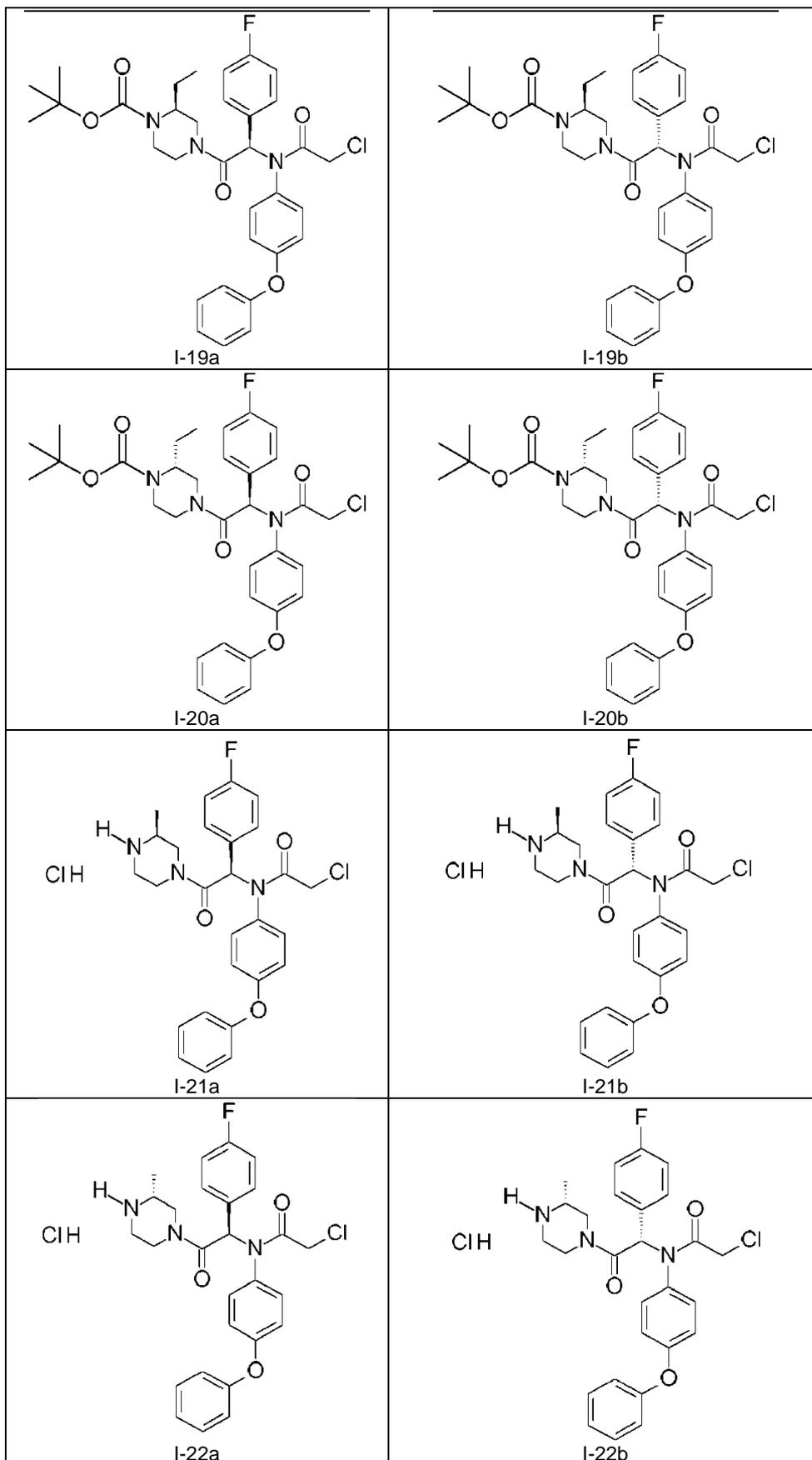
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que X representa un grupo alquilo (C₁-C₆), fenilo, o bencilo; R1 y R2 representan un átomo de hidrógeno; R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), en particular (C₁-C₃)alquilo; R4 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ariloxi, o benciloxi, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno; Ar representa un grupo tioenilo o un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, tal como el 4-fluoro-fenilo; y R5 y R6 representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), o arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de flúor.
- 10 7. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto se selecciona de entre:

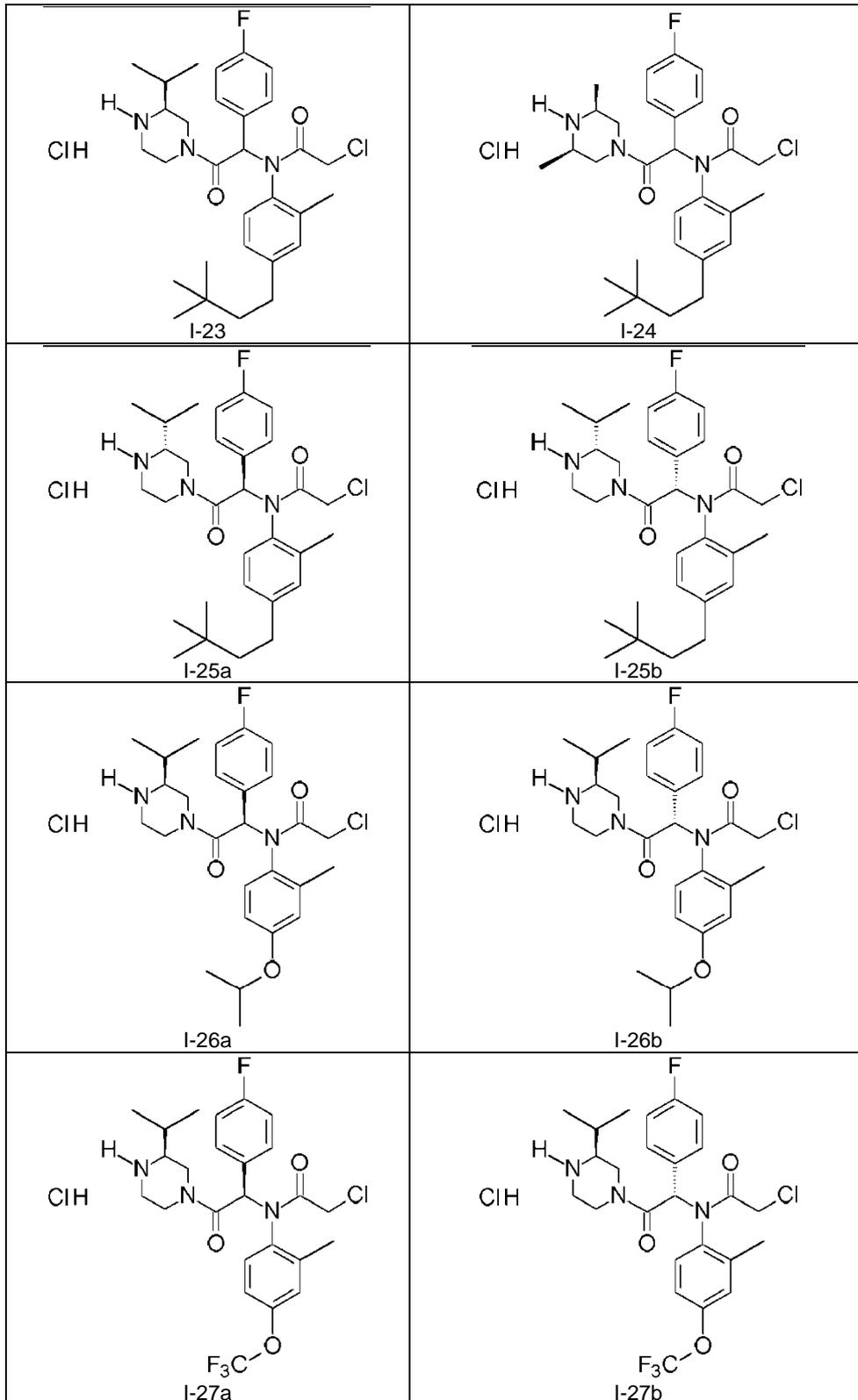


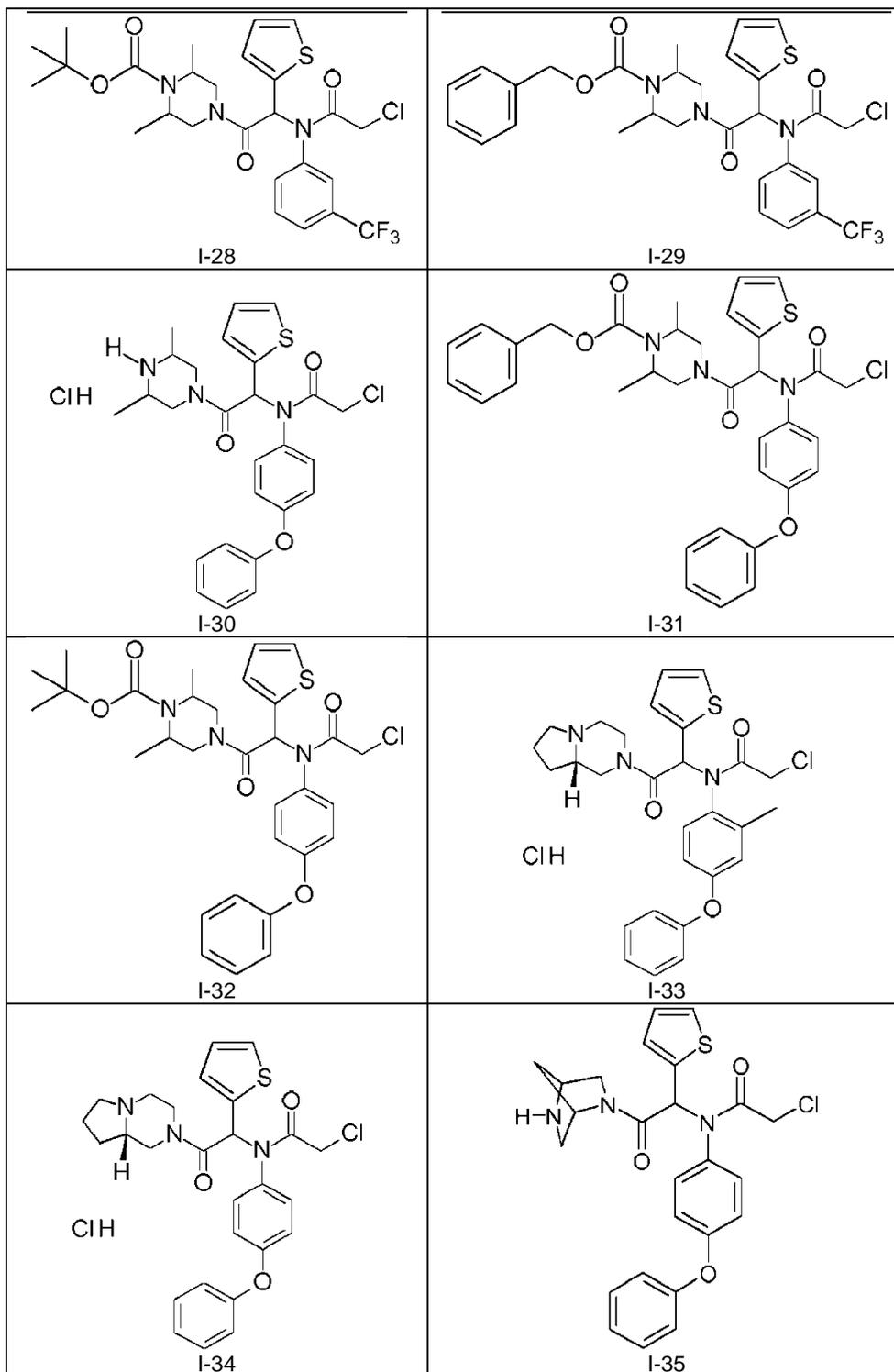


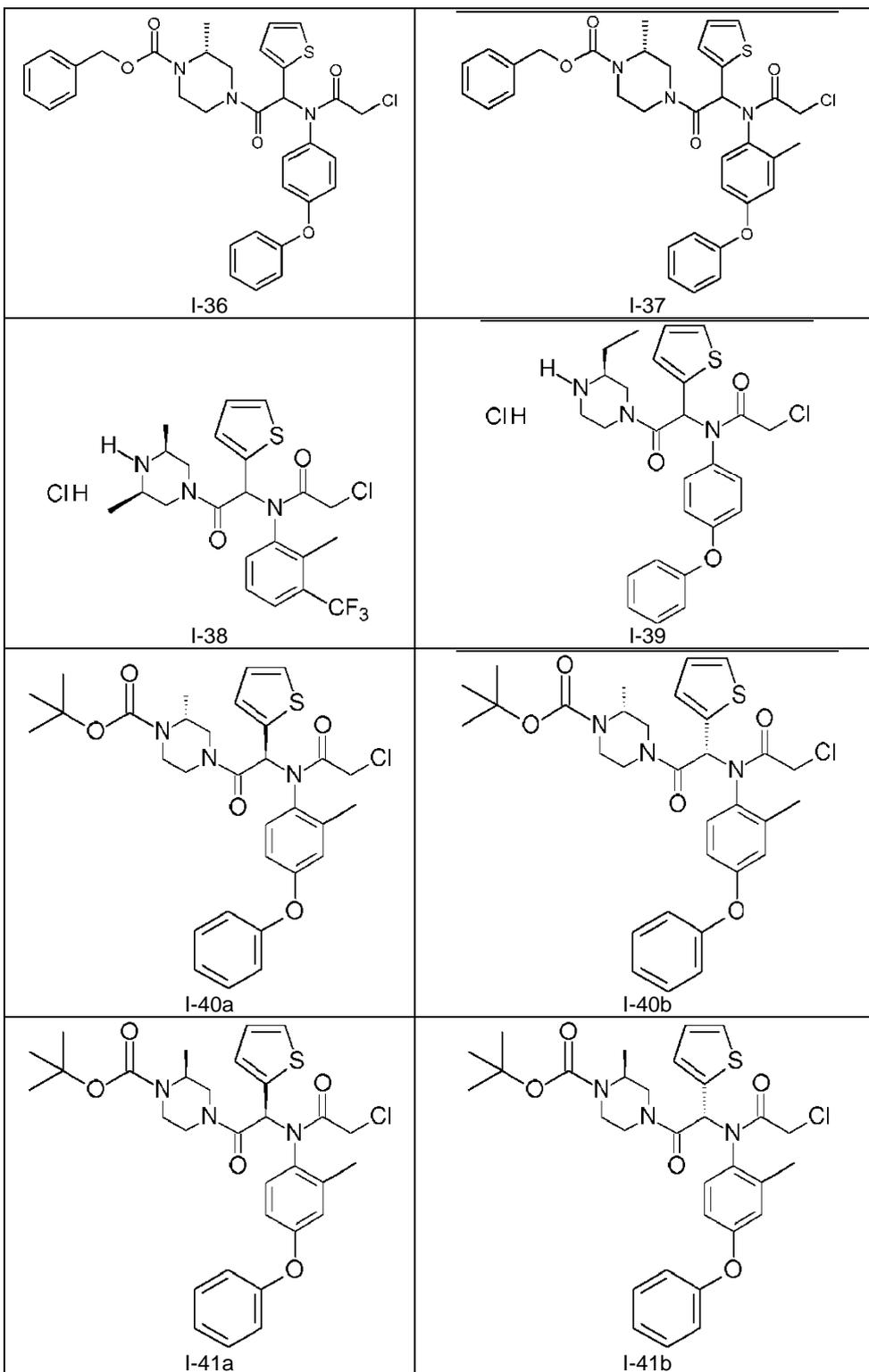


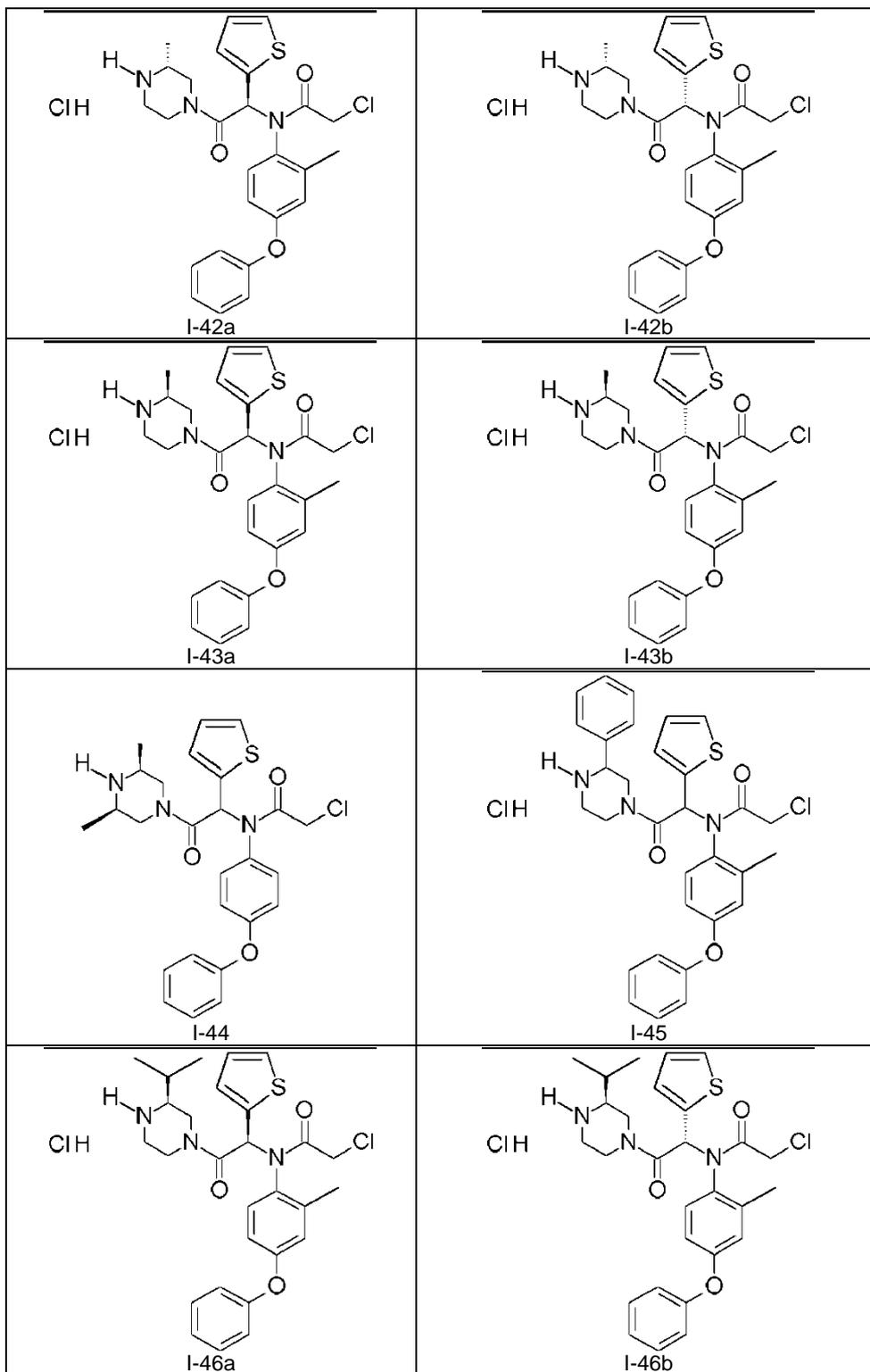


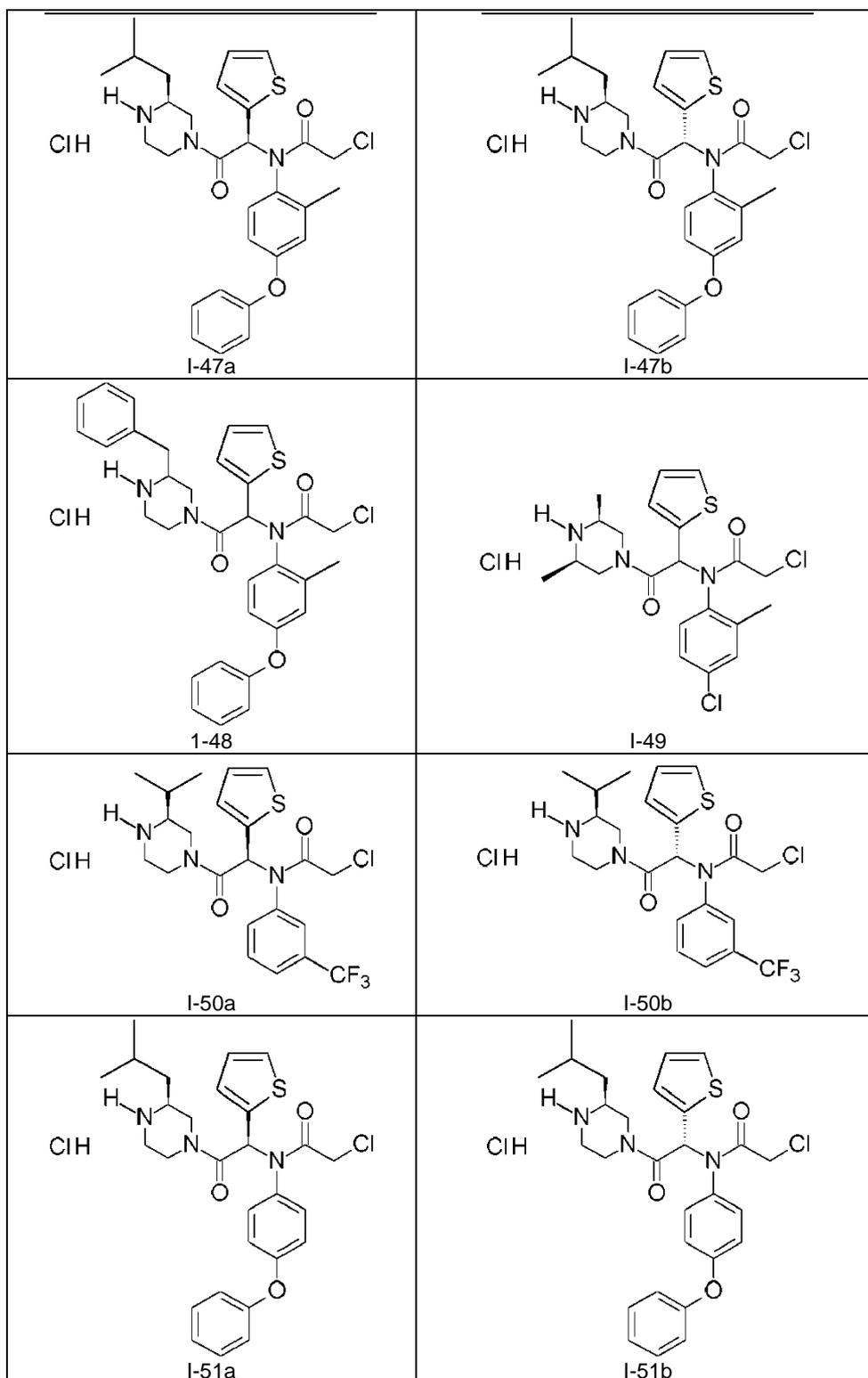


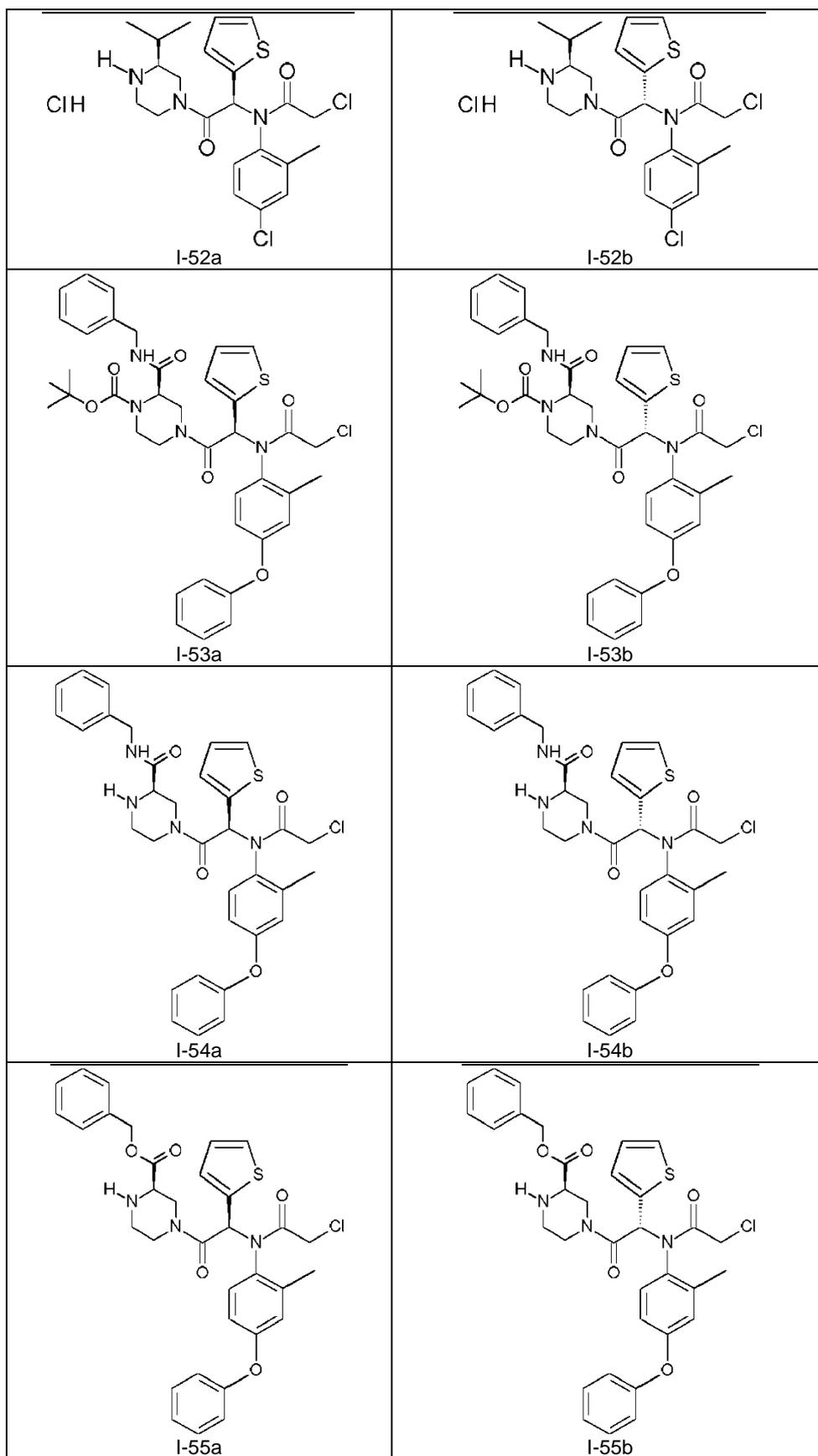


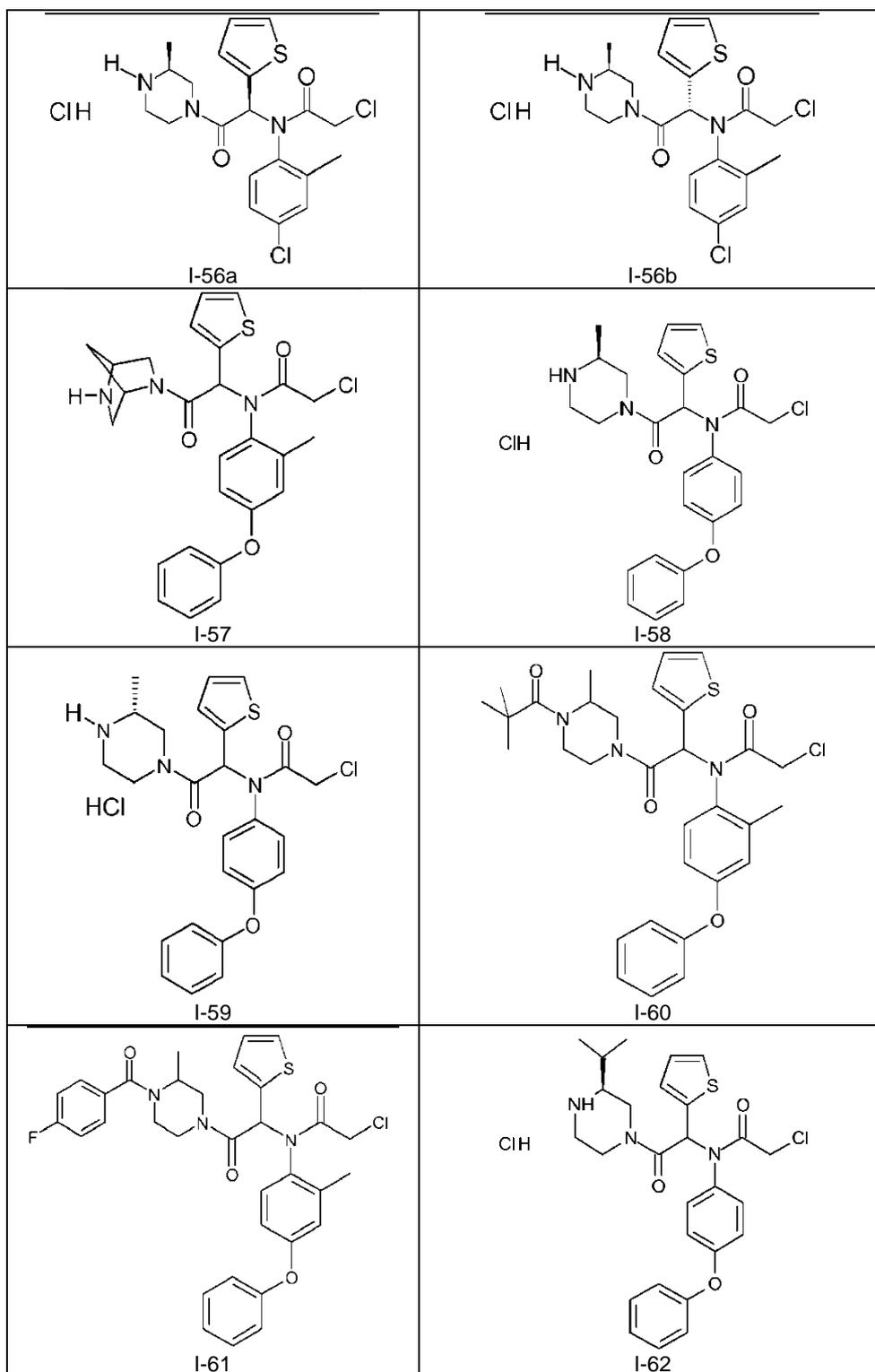


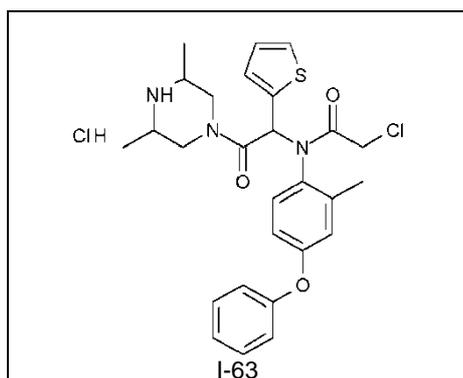












8. Compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización como medicamento.

5 9. Compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en el tratamiento o la prevención de un cáncer y en particular, de un cáncer resistente a la quimioterapia.

10. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en asociación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada por que comprende por lo menos otro principio activo, tal como un agente anticanceroso.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada por que el o los principio(s) activo(s) se selecciona(n) de entre el cisplatino y sus derivados, tales como el carboplatino y el oxaliplatino; unos taxanos, tales como el taxol, el taxotere, el paclitaxel y el docetaxel; unos alcaloides de vinca, tales como la vinblastina, la vincristina y la vinorelbina; unos análogos de purina, tales como la mercaptopurina, la tioguanina, la pentostatina y la 2-clorodesoxiadenosina; unos inhibidores de topoisomerasa I, tales como unos compuestos de la camptotecina como el irinotecán y el topotecán; unos inhibidores de topoisomerasa II, tales como la epidodofilotoxina, la podofilotoxina y sus derivados como el etopósido y el tenipósido; unos derivados nucleósidos antitumorales, tales como el 5-fluorouracilo, la leucovorina, la gemcitabina o la capecitabina; unos agentes alquilantes, tales como mostazas con nitrógeno como la ciclofosfamida, la mecloretamina, la clorambucila y el melfalán, unas nitroso-ureas como la carmustina, la lomustina y la estreptozocina, unos alquilsulfonatos como el busulfán, unas etileniminas y unas metilmelaminas como la tiotepa y la hexametilmelamina, y unas tetrazinas como la dacarbazina; unos derivados de antraciclinas antitumorales, tales como la daunorrubicina, la adriamicina, el doxil, la idarrubicina y la mitoxantrona; unas moléculas que tienen como diana el receptor IGF-I, tales como la picropodofilina; unos derivados de tetracarcina, tales como la tetrocarcina A; unos corticoesteroides, tales como la prednisona; unos anticuerpos, tales como el trastuzumab (anticuerpo anti-HER2), el rituximab (anticuerpo anti-CD20), el gemtuzamab, el cetuximab, el pertuzumab y el bevacizumab; unos antagonistas o unos moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos, tales como el tamoxifeno, el fulvestrant, el toremifeno, el droloxifeno, el faslodex y el raloxifeno; unos inhibidores de aromatasas, tales como el exemestano, el anastrozol, el letrozol y el vorozol; unos agentes de diferenciación, tales como los retinoides como el ácido retinoico y la vitamina D y unos agentes que bloquean el metabolismo del ácido retinoico tales como el accutano; unos inhibidores de ADN metilo-transferasa tales como la azacitidina y la decitabina; unos antifolatos, tales como el metotrexato disódico; unos antibióticos, tales como la antinomina D, la bleomicina, la mitomicina C, la actinomicina D, la carminomicina, la daunomicina y la plicamicina; unos antimetabolitos tales como la clofarabina, la aminopterina, la citosina arabinósida, la floxuridina y el metotrexato; unos agentes que inducen la apoptosis y unos agentes antiangiogénicos, unos inhibidores de Bcl-2, tales como YC 137, BH 312, ABT 737, el gopipol, HA 14-1, TW 37 y el ácido decanoico; unos agentes que se unen a la tubulina tales como la combrestatina, unos derivados de colchicina y el nocodazol; unos inhibidores de quinasa tales como el flavoperidol, el mesilato de imatinib, el erlotinib y el gefitinib; unos inhibidores de farnesil transferasa tales como el tipifarnib; unos inhibidores de histona-desacetilasas tales como el butirato de sodio, el ácido suberoilánilido hidroxámico, el depsipéptido, NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585 y la tricostatina A; unos inhibidores del sistema ubiquitina-proteasoma, tales como MLN.41, el bortezomib y el yondelis; y unos inhibidores de telomerasa, tales como la telomestatina.

45 13. Composición farmacéutica que comprende:

(i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y

50 (ii) por lo menos otro principio activo, tal como un agente anticanceroso

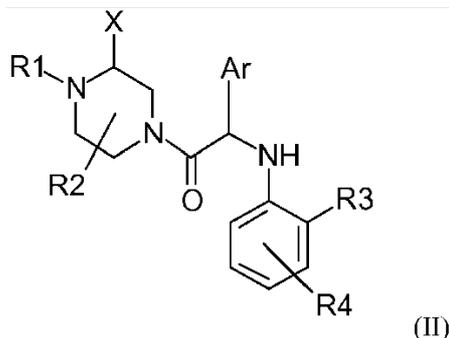
como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, caracterizada por que el o los principio(s) activo(s) se seleccionan de entre el cisplatino y sus derivados, tales como el carboplatino y el oxaliplatino; unos taxanos, tales como el taxol, el taxotere, el paclitaxel y el docetaxel; unos alcaloides de vinca, tales como la vinblastina, la vincristina y la vinorelbina; unos análogos de purina, tales como la mercaptopurina, la tioguanina, la pentostatina y la 2-clorodesoxiadenosina; unos inhibidores de topoisomerasa I, tales como unos compuestos de la camptotecina como el irinotecán y el topotecán; unos inhibidores de topoisomerasa II, tales como la epipodofiloxina, la podofilotoxina y sus derivados como el etopósido y el tenipósido; unos derivados nucleósidos antitumorales, tales como el 5-fluorouracilo, la leucovorina, la gemcitabina o la capecitabina; unos agentes alquilantes, tales como mostazas con nitrógeno como la ciclofosfamida, la mecloretamina, la clorambucila y el melfalán, unas nitroso-ureas como la carmustina, la lomustina y la estreptozocina, unos alquilsulfonatos como el busulfán, unas etileniminas y unas metilmelaminas como la tiotepa y la hexametilmelamina, y unas tetrazinas como la dacarbazina; unos derivados de antraciclinas antitumorales, tales como la daunorrubicina, la adriamicina, el doxil, la idarrubicina y la mitoxantrona; unas moléculas que tienen como diana el receptor IGF-I, tales como la picropodofilina; unos derivados de tetracarcina, tales como la tetrocarcina A; unos corticoesteroides, tales como la prednisona; unos anticuerpos, tales como el trastuzumab (anticuerpo anti-HER2), el rituximab (anticuerpo anti-CD20), el gemtuzamab, el cetuximab, el pertuzumab y el bevacizumab; unos antagonistas o unos moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos, tales como el tamoxifeno, el fulvestrant, el toremifeno, el droloxifeno, el faslodex y el raloxifeno; unos inhibidores de aromatasas, tales como el exemestano, el anastrozol, el letrozol y el vorozol; unos agentes de diferenciación, tales como los retinoides como el ácido retinoico y la vitamina D y unos agentes que bloquean el metabolismo del ácido retinoico, tales como el accutano; unos inhibidores de ADN metilo-transferasa, tales como la azacitidina y la decitabina; unos antifolatos, tales como el perimetrexed disódico; unos antibióticos, tales como la antinomomicina D, la bleomicina, la mitomicina C, la actinomomicina D, la carminomicina, la daunomicina y la plicamicina; unos antimetabolitos, tales como la clofarabina, la aminopterina, la citosina arabinósida, la floxuridina y el metotrexato; unos agentes que inducen la apoptosis y unos agentes antiangiogénicos unos inhibidores de Bcl-2, tales como YC 137, BH 312, ABT 737, el gosipol, HA 14-1, TW 37 y el ácido decanoico; unos agentes que se unen a la tubulina, tales como la combrestatina, unos derivados de colchicina y el nocodazol; unos inhibidores de quinasa, tales como el flavoperidol, el mesilato de imatinib, el erlotinib y el gefitinib; unos inhibidores de farnesil transferasa, tales como el tipifarnib; unos inhibidores de histona-desacetilasas, tales como el butirato de sodio, el ácido suberoilánilido hidroxámico, el depsipéptido, NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585 y la tricostatina A; unos inhibidores del sistema ubiquitina-proteasoma, tales como MLN.41, el bortezomib y el yondelis; y unos inhibidores de telomerasa, tales como la telomestatina.

15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, para su utilización como medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de un cáncer, y en particular al tratamiento de un cáncer resistente a una quimioterapia.

16. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas sucesivas siguientes:

a) hacer reaccionar una amina de fórmula (II) siguiente:



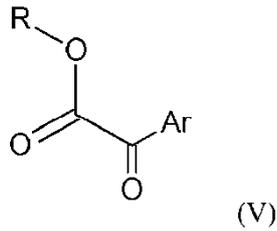
con X, R1, R2, R3, R4 y Ar tales como se definen la reivindicación 1, no representando R1 un átomo de hidrógeno,

con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (1) con R1 ≠ H, y

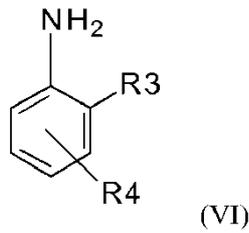
b) eventualmente desproteger el átomo de nitrógeno que lleva el grupo R1 ≠ H para dar un compuesto de fórmula (I) con R1 = H.

17. Procedimiento según la reivindicación 16 que comprende las etapas sucesivas siguientes:

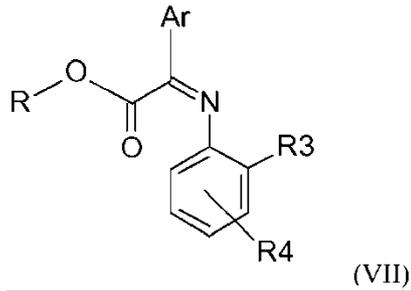
i) hacer reaccionar un cetoéster de fórmula (V) siguiente:



5 con Ar tal como se define en la reivindicación 1, y representando R un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como etilo, con una anilina de la fórmula (VI) siguiente:

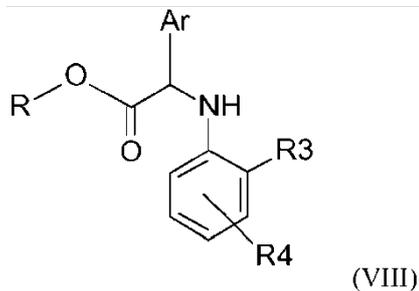


10 con R3 y R4 tales como se define en la reivindicación 1, para dar una imina de la fórmula (VII) siguiente:



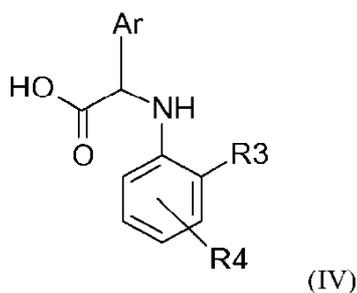
15 con R tal como se define anteriormente y R3, R4 y Ar tales como se definen en la reivindicación 1,

20 ii) reducir la imina de la fórmula (VII) obtenida en la etapa anterior para dar una amina de fórmula (VIII) siguiente:



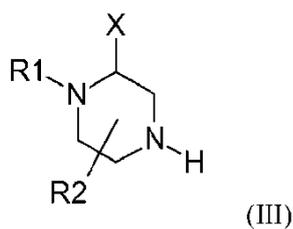
25 con R tal como se define anteriormente y R3, R4 y Ar tales como se definen en la reivindicación 1,

iii) saponificar la función éster del compuesto de fórmula (VIII) obtenida en la etapa anterior para dar un ácido de la fórmula (IV) siguiente:



con R3, R4 y Ar tales como se definen en la reivindicación 1,

- 5 iv) hacer reaccionar el ácido de la fórmula (IV) obtenido en la etapa anterior con una piperazina de la fórmula (III) siguiente:



- 10 con X, R1 y R2 tales como se definen en la reivindicación 1, no representando R1 un átomo de hidrógeno, para dar una amina de fórmula (II) según la reivindicación 16,

- 15 v) hacer reaccionar la amina de fórmula (II) obtenida en la etapa anterior con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (I) con R1 ≠ H, y
- vi) eventualmente desproteger el átomo de nitrógeno que lleva el grupo R1 ≠ H para dar un compuesto de fórmula (I) con R1 = H.

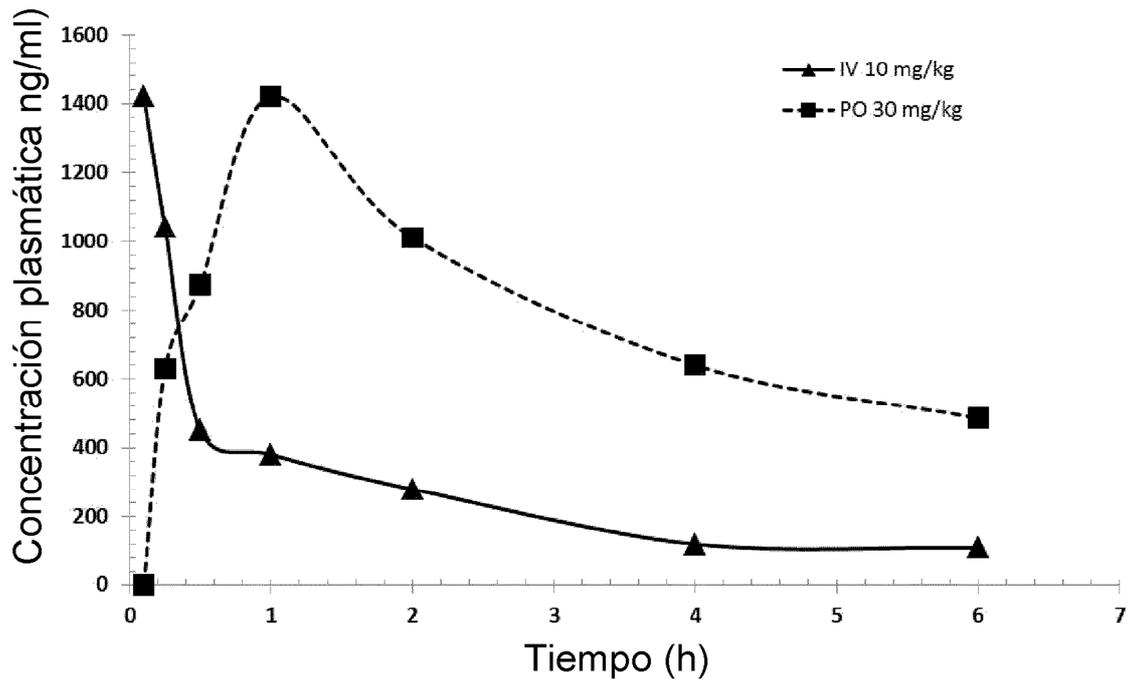


Figura 1