

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 905**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01) A61K 47/10	(2007.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61K 9/20	(2006.01)
A61K 31/513	(2006.01) A61K 9/48	(2006.01)
A61P 7/06	(2006.01)	
A61P 43/00	(2006.01)	
C07D 213/82	(2006.01)	
C07D 239/47	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2013 PCT/JP2013/059657**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13147216**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2013 E 13769439 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2832726**

54 Título: **Derivado de ácido (2-heteroarilamino)succínico**

30 Prioridad:

30.03.2012 JP 2012079859

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

16.01.2018

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**NISHI, TATSUYA;
TANAKA, NAOKI;
KITAZAWA, RYOKO;
GOTO, RIKI y
ISHIYAMA, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 649 905 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

Derivado de ácido (2-heteroarilamino)succínico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos de bajo peso molecular que tienen una actividad potenciadora de la producción de eritropoyetina.

Técnica antecedente

10 La eritropoyetina (abreviada en adelante, en la presente memoria, como EPO) es una hormona glicoprotéica que es esencial para la hematopoyesis eritrocitaria. Normalmente es secretada desde los riñones y promueve la producción de eritrocitos mediante la actuación sobre células madre eritrocitarias presentes en la médula ósea. En las enfermedades que se presentan con una reducción de la producción intrínseca de EPO (tales como insuficiencia renal crónica), debido a que la producción de eritrocitos disminuye y se exhiben síntomas de anemia, el tratamiento se proporciona en forma de terapia de reemplazo usando EPO humana recombinante genética. Sin embargo, se ha indicado que esta EPO humana recombinante genética tiene defectos tales como el de ser una preparación biológica y asociada con altos costos de atención médica, el de ser poco conveniente debido a que es una inyección y tiene antigenicidad.

15

Por otra parte, los compuestos tales como los derivados de 4-hidroxipirimidina-5-carboxamida (véanse los documentos de patente 1 a 3) y los derivados de 5-hidroxipirimidina-4-carboxamida (véanse los documentos de patente 4 a 8) son conocidos como inductores de EPO de bajo peso molecular.

Documentos de la técnica anterior20 Documentos de Patente

Documento de patente 1: Publicación internacional N° WO 2009/117269

Documento de patente 2: Publicación internacional N° WO 2011/002623

Documento de patente 3: Publicación internacional N° WO 2011/002624

Documento de patente 4: Publicación internacional N° WO 2009/131127

25 Documento de patente 5: Publicación internacional N° WO 2009/131129

Documento de patente 6: Publicación internacional N° WO 2011/049126

Documento de patente 7: Publicación internacional N° WO 2011/049127

Documento de patente 8: Publicación internacional N° WO 2011/132633

Sumario de la invención30 Problema técnico de la invención

Los inventores de la presente invención realizaron estudios con el propósito de proporcionar compuestos novedosos de bajo peso molecular que tengan una actividad potenciadora de la producción de EPO superior y que sean útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por una EPO reducida, y para el propósito de proporcionar un medicamento que contenga dichos compuestos.

35 Medios para solucionar el problema

Para resolver los problemas indicados anteriormente, los inventores de la presente invención encontraron que los novedosos compuestos que tienen una estructura de ácido (2-heteroarilamino)succínico tienen una actividad potenciadora de la producción de EPO superior y que son eficaces para tratar enfermedades causadas por la EPO reducida, conduciendo de esta manera a la realización de la presente invención.

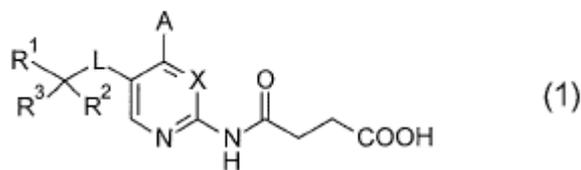
40 Según la presente invención, se proporcionan novedosos compuestos de ácido (2-heteroarilamino)succínico representados por la fórmula (1) general siguiente o sus sales farmacológicamente aceptables (a los que se hace referencia en adelante colectivamente como compuestos de la presente invención).

Específicamente, la presente invención proporciona:

(1) un compuesto representado por la fórmula (1) general siguiente:

[Fórmula 1]

5



(1)

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que

10

R¹ representa un grupo anillo de hidrocarburo aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α , o un grupo heterocíclico aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α ;

el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste en un átomo halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un halo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, y un grupo anillo de hidrocarburo aromático que puede estar sustituido con R⁴;

15

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

R⁴ representa un grupo ciano, un átomo halógeno, o un grupo alcoxi C₁-C₄;

A representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

20

L representa un grupo representado por la fórmula -NHCO- o un grupo representado por la fórmula -OCH₂-; y

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula =CH-.

(2) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según el punto (1), en el que R¹ es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α ,

25

(3) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según el punto (1), en el que R¹ es un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α ,

(4) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según el punto (1), en el que R¹ es un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α ,

30

(5) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según uno cualquiera de los puntos (1) a (4), en el que el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo ciclopentilo y un grupo fenilo que puede estar sustituido con R⁴, y R⁴ es un grupo ciano o un grupo metoxi,

35

(6) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según cualquiera de los puntos (1) a (4), en el que el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi y un grupo fenilo que puede estar sustituido con R⁴, y R⁴ es un grupo metoxi,

(7) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según cualquiera de los puntos (1) a (6), en el que R² es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo tetrahidropiridilo,

40

(8) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según uno cualquiera de los puntos (1) a (7), en el que R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

(9) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según uno cualquiera de los puntos (1) a (8), en el que A es un grupo hidroxilo,

(10) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según uno cualquiera de los puntos (1) a (9), en el que L es un grupo representado por la fórmula -NHCO-

(11) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según uno cualquiera de los puntos (1) a (10), en el que X es un átomo de nitrógeno,

5 (12) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según el punto (1) anterior, seleccionado de entre los siguientes:

Ácido 4-({5-[(2,4-diclorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,

Ácido 4-({5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,

Ácido 4-({5-[(2-cloro-4-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,

10 Ácido 4-{{4-hidroxi-5-(p-tolilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-({5-[(4-fluoro-3-fenilfenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,

Ácido 4-{{4-hidroxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]pirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-{{5-[[4-(2-cianofenil)fenil]metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-{{5-[[3-(2-cianofenil)fenil]metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

15 Ácido 4-{{4-hidroxi-5-[[6-metoxipiridin-3-il](tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]carbamoil}pirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-{{4-hidroxi-5-{{1-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-metiletil}carbamoil}pirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-{{4-hidroxi-5-[[3-(trifluorometil)fenil]metilcarbamoil]pirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-({5-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,

20 Ácido 4-({5-[(3,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,

Ácido 4-{{4-hidroxi-5-(m-tolilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-{{4-hidroxi-5-(1-naftilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-{{4-hidroxi-5-(2-naftilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-({5-[(3-ciclopentilfenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,

25 Ácido 4-{{4-hidroxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]-2-piridil}amino}-4-oxobutanoico,

Ácido 4-oxo-4-({5-[(4-fenilfenil)metoximetil]-2-piridil}amino)butanoico, y

Ácido 4-{{5-[[4-(2-cianofenil)fenil]metoximetil]-2-piridil}amino}-4-oxobutanoico,

(13) una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según cualquiera de los puntos (1) a (12) anteriores,

30 (14) una composición farmacéutica según el punto (13) anterior, para la profilaxis y/o el tratamiento de anemia,

(15) una composición farmacéutica según el punto (14) anterior, en la que la anemia es anemia nefrogénica, anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación o anemia incidental a insuficiencia cardíaca congestiva,

35 (16) una composición farmacéutica según el punto (14) anterior, en la que la anemia es anemia incidental a enfermedad renal crónica,

(17) una composición farmacéutica según el punto (13) anterior, para uso en la producción de eritropoyetina,

(18) uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según cualquiera de los puntos (1) a (12) anteriores, para producir un medicamento,

(19) uso según el punto (18) anterior, en el que el medicamento es un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de anemia,

5 (20) uso según el punto (19) anterior, en el que la anemia es anemia nefrogénica, anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación o anemia incidental a insuficiencia cardíaca congestiva,

(21) uso según el punto (19) anterior, en el que la anemia es anemia incidental a enfermedad renal crónica,

(22) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según cualquiera de los puntos (1) a (12) anteriores o una composición farmacéutica según (13), para su uso en un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad,

10 (23) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso según el punto (22) anterior, en el que la enfermedad es anemia,

15 (24) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso según el punto (22) anterior, en el que la enfermedad es anemia nefrogénica, anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación o anemia incidental a insuficiencia cardíaca congestiva, o

(25) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso según el punto (22) anterior, en el que la enfermedad es anemia incidental a enfermedad renal crónica.

20 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (1) general indicada anteriormente tienen un esqueleto de ácido (2-heteroarilamino)succínico. Un sustituyente en la posición 5 del anillo heteroarilo tiene 1 o 2 grupos cíclicos, y estos grupos cíclicos tienen un sustituyente específico. Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables tienen una actividad potenciadora de la producción de EPO superior.

A continuación, se proporciona una explicación de los sustituyentes en los compuestos de la presente invención.

Un "átomo halógeno" en las definiciones del grupo sustituyente α y R^4 se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

25 Un "grupo alquilo C_1-C_4 " en las definiciones del grupo sustituyente α , R^2 , y R^3 se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo tert-butilo. El grupo alquilo C_1-C_4 es preferentemente un grupo metilo.

30 Un "grupo halo alquilo C_1-C_4 " en la definición de grupo sustituyente α se refiere a un grupo en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno en el átomo o los átomos de carbono de un "grupo alquilo C_1-C_4 " se sustituyen por "un átomo o átomos halógenos" indicados anteriormente. Los ejemplos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo y un grupo 2,2-dibromoetilo. El grupo halo alquilo C_1-C_4 es preferentemente un grupo trifluorometilo.

35 Un "grupo alcoxi C_1-C_4 " en las definiciones del grupo sustituyente α y R^4 se refiere a un grupo en el que una "grupo alquilo C_1-C_4 " está unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi y un grupo tert-butoxi. El grupo alcoxi C_1-C_4 es preferentemente un grupo metoxi.

40 Un "grupo cicloalquilo C_3-C_6 " en la definición de grupo sustituyente α se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. El grupo cicloalquilo C_3-C_6 es preferentemente un grupo ciclopentilo.

45 Un "grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros" en la definición de R^2 se refiere a un grupo heterocíclico saturado monocíclico compuesto por un anillo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen un grupo azetidínico, un grupo pirrolidínico, un grupo piperídico, un grupo azepánico, un grupo oxetanico, un grupo tetrahidrofuranico, un grupo tetrahidropiránico, un grupo oxepánico, un grupo tetrahidrotiofenico, un grupo tetrahidrotiopiránico, un grupo oxazolidínico, un grupo tiazolidínico, un grupo piperazínico, un grupo morfolinico, un grupo dioxolanico, un grupo dioxanico y un grupo dioxepánico. El grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros es preferentemente un grupo tetrahidropiránico.

50

Un "grupo anillo de hidrocarburo aromático" en las definiciones de R^1 y el grupo sustituyente α se refiere a un grupo anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo azuleno, un grupo heptalenilo, un grupo bifenilo, un grupo indaceno, un grupo acenaftilo, un grupo fluoreno, un grupo fenaleno, un grupo fenantreno, un grupo antraceno, un grupo ciclopentacloocteno y un grupo benzocicloocteno. El grupo anillo de hidrocarburo aromático en R^1 es preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, más preferentemente un grupo fenilo. El grupo anillo de hidrocarburo aromático en el grupo sustituyente α es preferentemente un grupo fenilo.

Un "grupo heterocíclico aromático" en la definición de R^1 se refiere a un grupo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen: grupos heterocíclicos monocíclicos tales como un grupo pirrolo, un grupo piridilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piranilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo y un grupo isooxazolilo; y grupos heterocíclicos bicíclicos tales como un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo benzofuranilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo dihidrobenzotiofenilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo tetrahydroquinolilo, un grupo tetrahydroisoquinolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoxanilo, un grupo indolizínilo, un grupo tienopiridilo, un grupo dihidrotienopiridilo, un grupo furopiridilo, un grupo dihidrofuropiridilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotienilo, un grupo isobenzofuranilo, y un grupo indolinilo. El grupo heterocíclico aromático es preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo, más preferentemente un grupo piridilo.

En los compuestos de la presente invención, R^1 representa un grupo anillo de hidrocarburo aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α o un grupo heterocíclico aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α y es preferentemente un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α , más preferentemente un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α , incluso más preferentemente un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α .

En los compuestos de la presente invención, el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste en un átomo halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , y un grupo anillo de hidrocarburo aromático que puede estar sustituido con R^4 y es preferentemente el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo ciclopentilo y un grupo fenilo que puede estar sustituido con R^4 , más preferentemente el grupo consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi y un grupo fenilo que puede estar sustituido con R^4 .

En los compuestos de la presente invención, R^4 representa un grupo ciano, un átomo halógeno, o un grupo alcoxi C_1-C_4 y es preferentemente un grupo ciano o un grupo metoxi, más preferentemente un grupo metoxi.

En los compuestos de la presente invención, el grupo fenilo que puede estar sustituido con R^4 es preferentemente un grupo fenilo o un grupo 4-metoxifenilo.

En los compuestos de la presente invención, R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo tetrahidropiranilo.

En los compuestos de la presente invención, R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 y es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En los compuestos de la presente invención, A representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y es preferentemente un grupo hidroxilo.

En los compuestos de la presente invención, L representa un grupo representado por la fórmula $-NHCO-$ o un grupo representado por la fórmula $-OCH_2-$ y es preferentemente un grupo representado por la fórmula $-NHCO-$. En este contexto, una unión mostrada en el lado izquierdo en cada grupo se refiere a está unido al átomo de carbono sustituido con R^1 , R^2 y R^3 .

En los compuestos de la presente invención, X representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula $=CH-$ y es preferentemente un átomo de nitrógeno.

El compuesto de la presente invención es preferentemente uno seleccionado de entre los compuestos siguientes o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos:

- Ácido 4-({5-[(2,4-diclorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-({5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
 5 Ácido 4-({5-[(2-cloro-4-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-([4-hidroxi-5-(p-tolilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-({5-[(4-fluoro-3-fenilfenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-({4-hidroxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]pirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-([5-[(4-(2-cianofenil)fenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
 10 Ácido 4-([5-[(3-(2-cianofenil)fenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-([4-hidroxi-5-[(6-metoxipiridin-3-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilcarbamoil]pirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-([4-hidroxi-5-([1-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-metiletil]carbamoil)pirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-([4-hidroxi-5-[(3-(trifluorometil)fenil)metilcarbamoil]pirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
 15 Ácido 4-({5-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-({5-[(3,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-([4-hidroxi-5-(m-tolilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-([4-hidroxi-5-(1-naftilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-([4-hidroxi-5-(2-naftilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
 20 Ácido 4-({5-[(3-ciclopentilfenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-({4-hidroxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]-2-piridil}amino)-4-oxobutanoico,
 Ácido 4-oxo-4-({5-[(4-fenilfenil)metoximetil]-2-piridil}amino)butanoico, y
 Ácido 4-([5-[(4-(2-cianofenil)fenil)metoximetil]-2-piridil]amino)-4-oxobutanoico.

25 En los compuestos de la presente invención, puede haber presentes isómeros geométricos o tautómeros dependiendo de los tipos de sustituyentes. Además, en el caso en que los compuestos de la presente invención tienen un átomo de carbono asimétrico, puede haber presentes isómeros ópticos. Estos isómeros separados (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros) y sus mezclas (por ejemplo, racematos o mezclas diastereoméricas) están incluidos en la presente invención. Además, también se incluyen en la presente invención compuestos marcados,
 30 concretamente compuestos en los que uno o más átomos de los compuestos de la presente invención han sido sustituidos con un isótopo radiactivo o un isótopo no radiactivo correspondiente en una relación arbitraria.

En el caso en que el compuesto de la presente invención tiene un grupo básico tal como un grupo amino, puede formarse una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable, si se desea. Los ejemplos de dichas sales de adición de ácido incluyen: sales de ácido hidrogenado tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos e yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; alcanosulfonatos inferiores tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos; aril sulfonatos tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, trifluoroacetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos y maleatos; y sales de aminoácidos tales como ornitinas, glutamatos y aspartatos, y sales de ácido hidrogenado y sales de ácidos orgánicos son preferentes.

40 En el caso en el que el compuesto de la presente invención tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxi, generalmente puede formarse una sal de adición de base farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de dichas sales de adición de base incluyen: sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales inorgánicas tales como sales de amonio; sales orgánicas de amina tales como sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de éster alquílico de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de dietilamina, sales de trietilamina,

sales de ciclohexilamina, sales de diciticlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-N-(2-feniletoksi)amina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris (hidroximetil)aminometano.

5 Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes también como un no-solvato o un solvato. Aunque no hay limitaciones particulares acerca del solvato proporcionado siempre que sea farmacológicamente aceptable, los ejemplos específicos preferentes incluyen hidratos y etanolatos. Además, en el caso en el que un átomo de nitrógeno está presente en un compuesto representado por la fórmula (1) general, puede estar en forma de un N-óxido, y estos solvatos y formas de N-óxido están incluidos también dentro del alcance de la presente invención.

10 Aunque los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de diversos isómeros de fórmula (1) general que incluyen isómeros geométricos tales como una forma cis o una forma trans, tautómeros o isómeros ópticos tales como una forma ad o una forma que depende de los tipos de sustituyentes y sus combinaciones, los compuestos de la presente invención incluyen también todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en cualquier proporción de los mismos, a menos que se limite específicamente.

15 Además, los compuestos de la presente invención pueden contener una proporción no natural de isótopos en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos. Los ejemplos de isótopos incluyen deuterio (^2H ; D), tritio (^3H ; T), yodo-125 (^{125}I) y carbono-14 (^{14}C). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser radiomarcados con, por ejemplo, radioisótopos tales como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}DO). Un compuesto radiomarcado es útil como agente terapéutico o profiláctico, un reactivo de investigación (por ejemplo, un reactivo de ensayo) y un agente de diagnóstico (por ejemplo, un *en vivo* agente de obtención de imágenes diagnósticas). Los compuestos de la presente invención que contienen todas las proporciones de isótopos radiactivos o no radiactivos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

25 Los compuestos de la presente invención pueden producirse también aplicando diversos procedimientos de síntesis conocidos dependiendo del esqueleto básico de los mismos o de los tipos de sustituyentes. Al hacerlo, dependiendo de los tipos de grupos funcionales, es posible proteger este grupo funcional con un grupo protector adecuado en etapas a partir de una materia prima a un intermedio, o sustituirlo por un grupo que puede ser convertido fácilmente en este grupo funcional. Los ejemplos de dichos grupos funcionales incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo. Los ejemplos de sus grupos protectores incluyen, por ejemplo, los descritos en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., 1999, y estos grupos protectores pueden seleccionarse y usarse apropiadamente dependiendo de las condiciones de reacción de los mismos. Según dichos procedimientos, puede obtenerse un compuesto deseado mediante la introducción de este grupo protector y llevando a cabo la reacción seguida de la eliminación del grupo protector cuando sea necesario, o convirtiéndolo en un grupo deseado. Los compuestos resultantes de la presente invención pueden identificarse, y su composición o su pureza pueden analizarse, mediante tecnologías analíticas estándar tales como análisis elemental, RMN, espectroscopia de masas o análisis IR.

35 Las materias primas y los reactivos usados para producir los compuestos de la presente invención pueden adquirirse en proveedores comerciales o pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en la bibliografía.

40 En la presente invención, los ejemplos de anemia incluyen anemia nefrogénica, anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación y anemia incidental a insuficiencia cardíaca congestiva. Los ejemplos de anemia incidental a enfermedades crónicas incluyen anemia incidental a enfermedades renales crónicas, y los ejemplos de enfermedades renales crónicas incluyen insuficiencia renal crónica. Además, el paciente al que se administra el compuesto de la presente invención puede ser un paciente que reciba o no diálisis.

Efectos de la invención

45 Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables demuestran una actividad potenciadora de la producción de EPO superior en un sistema de ensayo que usa células Hep3B y tienen una seguridad superior. Específicamente, la producción de EPO puede mejorarse mediante la administración de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un mamífero (tal como un ser humano, una vaca, un caballo o un cerdo) o a un ave (tal como un pollo). De esta manera, una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades causadas por una EPO reducida, o enfermedades o condiciones patológicas en las que la EPO se reduce tal como enfermedad cerebrovascular isquémica, o para transfusión autóloga en pacientes programados para someterse a cirugía. Los ejemplos de enfermedades causadas por una EPO reducida incluyen anemia, y particularmente anemia nefrogénica (etapa de diálisis, etapa de conservación), anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación y anemia incidental a insuficiencia cardíaca congestiva.

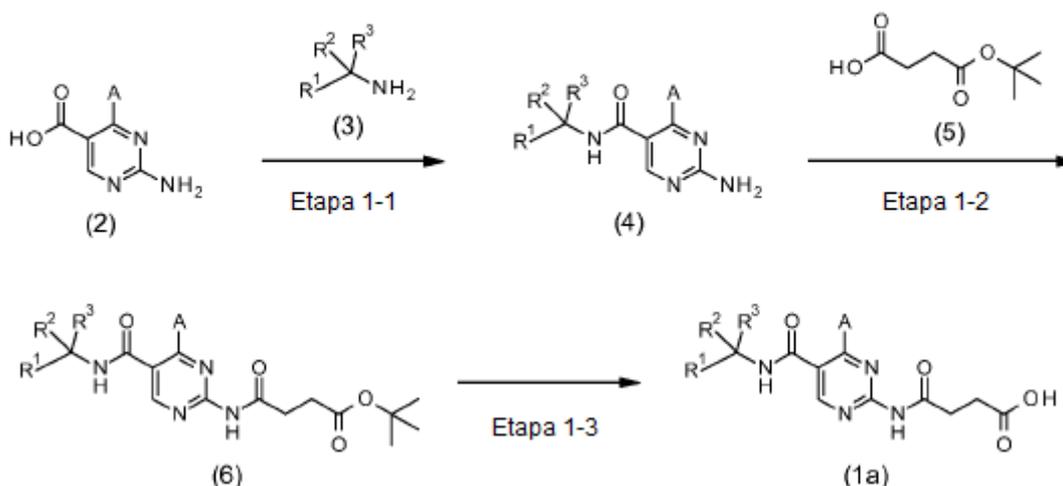
Descripción de realizaciones

A continuación, se proporcionan ejemplos de procedimientos representativos para producir los compuestos de la presente invención. Además, los procedimientos de producción de la presente invención no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.

5 Los compuestos que tienen la fórmula (1) general de la presente invención pueden obtenerse según los procedimientos descritos a continuación.

(Procedimiento de Producción 1)

El procedimiento de producción 1 es un procedimiento de producción del compuesto (1a) que es el compuesto (1) de la presente invención en el que L es un grupo representado por la fórmula -NHCO- y X es un átomo de nitrógeno.

[Fórmula 2]

En las fórmulas, R¹, R², R³, anteriores y A tienen los mismos significados definidos anteriormente.

(Etapa 1-1)

25 Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (4) a partir del compuesto (2) y del compuesto (3) en presencia de un agente de condensación y una base en un disolvente inerte a la reacción.

30 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del disolvente usado siempre que éste no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, los ejemplos preferentes incluyen: hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y éter tert-butilmetílico; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol y glicerina; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona y hexametilfosforotriamida; agua; y disolventes mixtos de los mismos, y N,N-dimetilformamida es más preferente.

35 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del agente de condensación usado siempre que se use como un agente de condensación que forma un enlace amida, los ejemplos preferentes incluyen hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio, 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diisopropilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolonio y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio es más preferente.

40

Aunque no hay limitaciones particulares acerca de la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferentes incluyen: bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina; y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidrogenocarbonato sódico. Las bases orgánicas son más preferentes y la trietilamina es aún más preferente.

45

En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., la temperatura de reacción está comprendida normalmente entre 0°C y 100°C, preferentemente entre 20°C y 40°C. En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., el tiempo de reacción está comprendido normalmente entre 2 horas y 48 horas, preferentemente entre 4 horas y 24 horas.

5 Una vez completada la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y separando el disolvente mediante destilación.

10 El compuesto resultante puede ser purificado adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.

(Etapa 1-2)

Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (6) a partir del compuesto (4) y del compuesto (5) en presencia de un agente de condensación y una base en un disolvente inerte a la reacción.

15 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, los ejemplos preferentes incluyen: hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y éter tert-butilmetílico; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol y glicerina; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona y hexametilfosforotriamida; agua; y disolventes mixtos de los mismos, y N,N-dimetilformamida es más preferente.

20 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del agente de condensación usado siempre que se use como un agente de condensación que forma un enlace amida, los ejemplos preferentes incluyen hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio, 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diisopropilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolonio y el hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio es más preferente.

30 Aunque no hay limitaciones particulares acerca de la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferentes incluyen: bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina; y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidrogenocarbonato sódico. Las bases orgánicas son más preferentes, y la N,N-diisopropiletilamina es aún más preferente.

35 En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., la temperatura de reacción está comprendida normalmente entre 20°C y 150°C, preferentemente entre 60°C y 120°C. En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., el tiempo de reacción está comprendido normalmente entre 1 hora y 60 horas, preferentemente entre 3 horas y 48 horas.

40 Una vez completada la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y separando el disolvente mediante destilación.

El compuesto resultante puede ser purificado adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.

(Etapa 1-3)

45 Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (1a) de la presente invención a partir del compuesto (6) en presencia de un ácido en un disolvente inerte a la reacción.

50 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, los ejemplos preferentes incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tales como pentano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y

carbonato de dietilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y éter tert-butilmetílico; agua; y disolventes mixtos de los mismos, y el diclorometano es más preferente.

Los ejemplos del ácido usado incluyen los descritos, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., 1999, y el ácido trifluoroacético es preferente.

5 En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., la temperatura de reacción está comprendida normalmente entre -50°C y 100°C, preferentemente entre 0°C y 50°C. En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., el tiempo de reacción está comprendido normalmente entre 15 minutos y 30 horas, preferentemente entre 30 minutos y 20 horas.

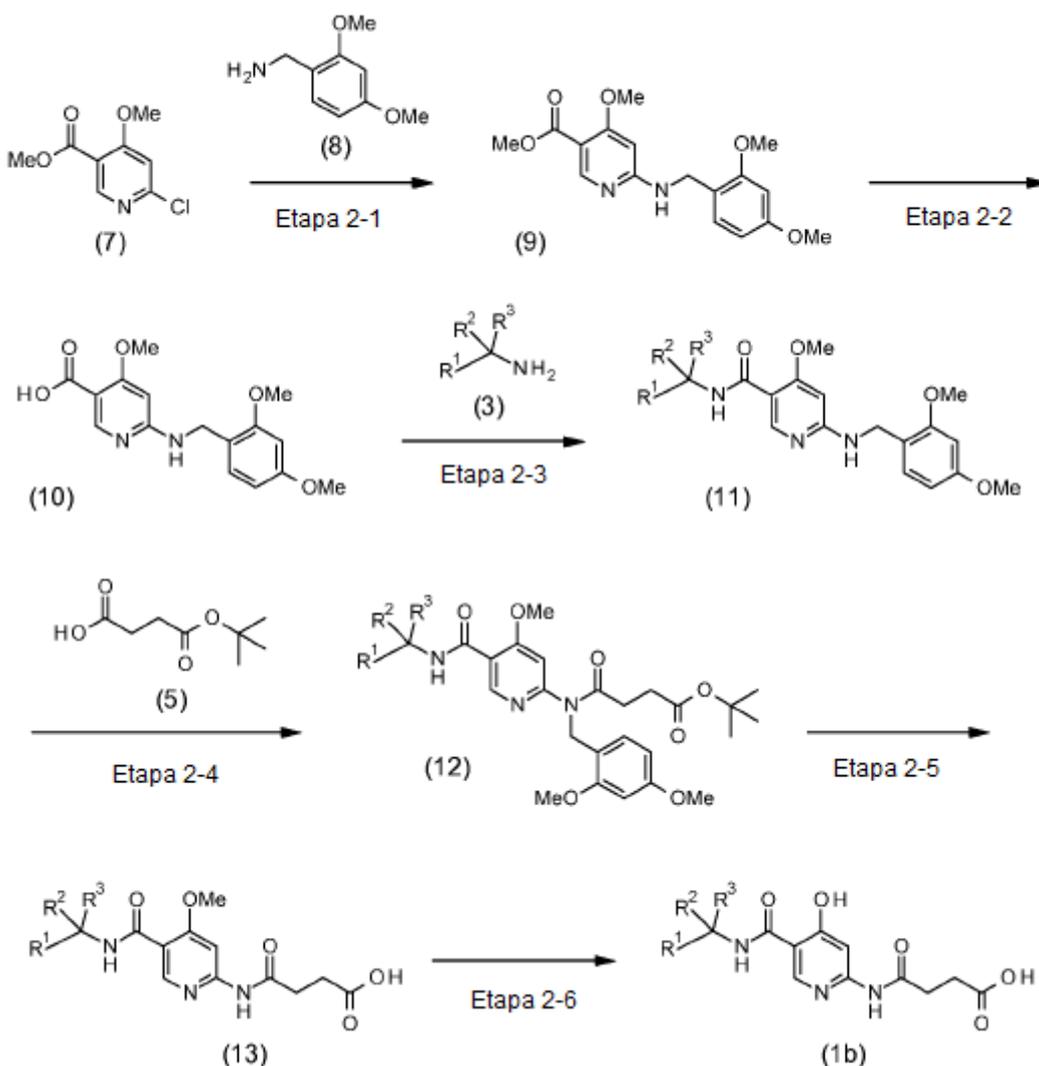
10 Una vez completada la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y separando el disolvente mediante destilación.

El compuesto resultante puede ser purificado adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.

15 (Procedimiento de Producción 2)

El procedimiento de producción 2 es un procedimiento de producción del compuesto (1b) que es el compuesto (1) de la presente invención en el que A es un grupo hidroxilo, L es un grupo representado por la fórmula -NHCO- y X es un grupo representado por la fórmula =CH-.

[Fórmula 3]



En las fórmulas anteriores, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

(Etapa 2-1)

Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (9) a partir del compuesto (7) y del compuesto (8) en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción.

5 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, los ejemplos preferentes incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y éter tert-butilmetílico; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona y hexametilfosforotriamida; y disolventes mixtos de los mismos, y la N,N-dimetilacetamida es más preferente.

10 Aunque no hay limitaciones particulares acerca de la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferentes incluyen: bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina; y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, tert-butóxido de sodio y tert-butóxido de potasio. Las bases inorgánicas son más preferentes y el carbonato de potasio es aún más preferente.

15 En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., la temperatura de reacción está comprendida normalmente entre 20°C y 200°C, preferentemente entre 80°C y 150°C. En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., el tiempo de reacción está comprendido normalmente entre 4 horas y 48 horas, preferentemente entre 8 horas y 24 horas.

20 Una vez completada la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y separando el disolvente mediante destilación.

25 El compuesto resultante puede ser purificado adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.

(Etapa 2-2)

Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (10) a partir del compuesto (9) en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción.

30 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, los ejemplos preferentes incluyen: éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter tert-butilmetílico; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol y glicerina; agua; y disolventes mixtos de los mismos, y un disolvente mixto de tetrahidrofurano, metanol y agua es más preferente.

35 Los ejemplos de la base usada incluyen las bases descritas, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., 1999, y el hidróxido de potasio o el hidróxido de sodio son preferentes.

40 En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., la temperatura de reacción está comprendida normalmente entre 0°C y 100°C, preferentemente entre 20°C y 60°C. En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., el tiempo de reacción está comprendido normalmente entre 30 minutos y 24 horas, preferentemente entre 1 hora y 18 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y separando el disolvente mediante destilación.

45 El compuesto resultante puede ser purificado adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.

(Etapa 2-3)

Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (11) a partir del compuesto (3) y del compuesto (10) de la misma manera que en la etapa 1-1.

(Etapa 2-4)

Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (12) a partir del compuesto (5) y del compuesto (11) de la misma manera que en la Etapa 1-2.

(Etapa 2-5)

5 Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (13) a partir del compuesto (12) de la misma manera que en la Etapa 1-3.

(Etapa 2-6)

Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (1b) de la presente invención a partir del compuesto (13) en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente inerte a la reacción.

10 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, los ejemplos preferentes incluyen: hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; y nitrilos tales como acetonitrilo, y el diclorometano es más preferente.

15 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del ácido de Lewis usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferentes incluyen tribromuro de boro, tricloruro de boro y tribromuro de aluminio, y el tribromuro de boro es más preferente.

20 En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., la temperatura de reacción está comprendida normalmente entre -78°C y 50°C, preferentemente entre 30°C y 40°C. En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., el tiempo de reacción está comprendido normalmente entre 2 horas y 12 horas, preferentemente entre 4 horas y 8 horas.

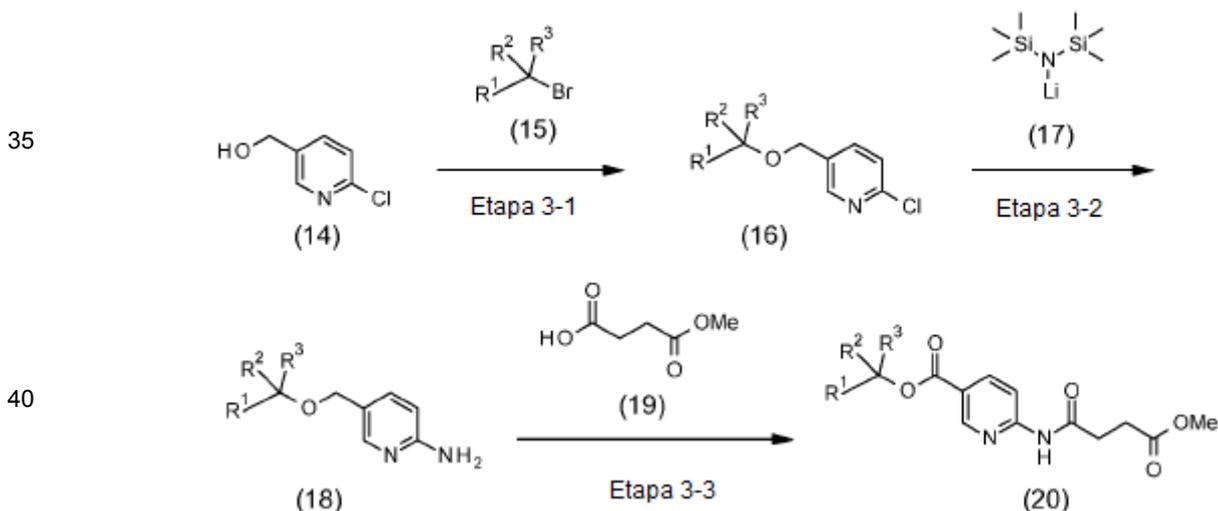
Una vez completada la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y separando el disolvente mediante destilación.

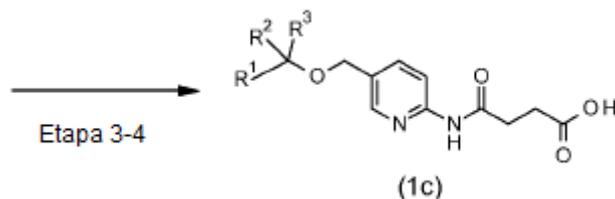
25 El compuesto resultante puede ser purificado adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.

(Procedimiento de Producción 3)

30 El procedimiento de producción 3 es un procedimiento de producción del compuesto (1c) que es el compuesto (1) de la presente invención en el que A es un átomo de hidrógeno, L es un grupo representado por la fórmula -OCH₂- y X es un grupo representado por la fórmula =CH-.

[Fórmula 4]





5

En las fórmulas anteriores, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

(Etapa 3-1)

Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (16) a partir del compuesto (14) y del compuesto (15) en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción.

10 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, los ejemplos preferentes incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y éter tert-butilmetílico; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona y hexametilfosforotriamida; y disolventes mixtos de los mismos, y el tetrahidrofurano es más preferente.

15 Aunque no hay limitaciones particulares acerca de la base usada, siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferentes incluyen hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, diisopropilamida de litio, hidruro de sodio, tert-butóxido de sodio y tert-butóxido de potasio y el hidruro de sodio es más preferente.

20 En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., la temperatura de reacción está comprendida normalmente entre 0°C y 100°C, preferentemente entre 20°C y 80°C. En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., el tiempo de reacción está comprendido normalmente entre 1 hora y 24 horas, preferentemente entre 2 horas y 18 horas.

25 Una vez completada la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y separando el disolvente mediante destilación.

El compuesto resultante puede ser purificado adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.

(Etapa 3-2)

30 Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (18) a partir del compuesto (16) y del compuesto (17) en presencia de un catalizador de paladio y un ligando en un disolvente inerte a la reacción.

35 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, los ejemplos preferentes incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter tert-butilmetílico; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona y hexametilfosforotriamida; agua; y disolventes mixtos de los mismos, y el tetrahidrofurano es más preferente.

40 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del catalizador de paladio usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferentes incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(trifenilfosfina)dichloropaladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dichloropaladio, bis(2,4-pentanodionato)paladio y acetato de paladio, y el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio es más preferente.

45 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del ligando usado, siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferentes incluyen trifenilfosfina, 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo, 2-(di-tert-butilfosfino)bifenilo, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, y el 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo es más preferente.

En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., la temperatura de reacción está comprendida normalmente entre 20°C y 100°C, preferentemente entre 50°C y 80°C. En función de los compuestos de materia

prima, los reactivos, etc., el tiempo de reacción está comprendido normalmente entre 3 horas y 48 horas, preferentemente entre 6 horas y 24 horas.

5 Una vez completada la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y separando el disolvente mediante destilación.

El compuesto resultante puede ser purificado adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.

(Etapa 3-3)

10 Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (20) a partir del compuesto (18) y del compuesto (19) en presencia de un agente de condensación y una base en un disolvente inerte a la reacción.

15 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, los ejemplos preferentes incluyen: hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y éter tert-butilmetílico; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol y glicerina; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona, y hexametilfosforotriamida; agua; y disolventes mixtos de los mismos, y la N,N-dimetilformamida es más preferente.

20 Aunque no hay limitaciones particulares acerca del agente de condensación usado siempre que se use como un agente de condensación que forma un enlace amida, los ejemplos preferentes incluyen hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio, 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diisopropilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolonio y el hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio es más preferente.

30 Aunque no hay limitaciones particulares acerca de la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferentes incluyen: bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina; y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, e hidrogenocarbonato sódico. Las bases orgánicas son más preferentes, y la N,N-diisopropiletilamina es aún más preferente.

35 En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., la temperatura de reacción está comprendida normalmente entre 20°C y 150°C, preferentemente entre 60°C y 120°C. En función de los compuestos de materia prima, los reactivos, etc., el tiempo de reacción está comprendido normalmente entre 1 hora y 24 horas, preferentemente entre 2 horas y 18 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y separando el disolvente mediante destilación.

40 El compuesto resultante puede ser purificado adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.

(Etapa 3-4)

Esta etapa es una etapa de producción del compuesto (1c) de la presente invención a partir del compuesto (20) de la misma manera que en la Etapa 2-2.

45 Los productos de reacción obtenidos según cada una de las etapas indicadas anteriormente se aíslan y se purifican como no solvatos, sales de los mismos o diversos tipos de solvatos tales como hidratos. Sus sales pueden producirse según un procedimiento convencional. El aislamiento o la purificación se llevan a cabo aplicando procedimientos convencionales tales como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización o diversos tipos de cromatografía.

50 Cada tipo de isómero puede aislarse según procedimientos convencionales utilizando diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden separarse mediante procedimientos de

resolución óptica comunes (por ejemplo, cristalización fraccionada, cromatografía, etc.). Además, los isómeros ópticos pueden producirse también a partir de compuestos de materia prima ópticamente activos adecuados.

Una formulación que contiene un compuesto de la presente invención como ingrediente activo se prepara usando aditivos tales como un vehículo y un excipiente usados para formulaciones convencionales. La administración de un compuesto de la presente invención puede ser una administración oral en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos o similares, o una administración parenteral en forma de inyecciones (por ejemplo, inyección intravenosa e inyección intramuscular), supositorios, agentes transcutáneos, agentes nasales, inhalantes, o similares. La dosificación y la frecuencia de administración de un compuesto de la presente invención se determinan de manera adecuada para cada individuo en consideración de factores tales como los síntomas y la edad o el género del receptor. La dosificación es normalmente de 0,001 a 100 mg/kg por administración para un adulto humano en el caso de administración oral, y en el caso de administración intravenosa, la dosificación es normalmente de 0,0001 a 10 mg/kg por administración para un adulto humano. La frecuencia de administración es normalmente de 1 a 6 veces al día, o de una vez al día a una vez en 7 días. Es preferente también que la administración a un paciente que recibe diálisis sea llevada a cabo una vez antes o después de cada diálisis (preferentemente antes de la diálisis) que recibe el paciente.

Las formulaciones sólidas para administración oral según la presente invención pueden ser comprimidos, polvos, gránulos o similares. Dichas formulaciones se producen según un procedimiento convencional mezclando una o más sustancias activas con un excipiente, un lubricante, un desintegrante o un auxiliar de disolución inerte. El excipiente puede ser, por ejemplo, lactosa, manitol o glucosa. El lubricante puede ser, por ejemplo, estearato de magnesio. El desintegrante puede ser, por ejemplo, carboximetil almidón sódico. Puede proporcionarse un revestimiento de azúcar, o un revestimiento gástrico o entérico, a los comprimidos o píldoras, según sea necesario.

Las formulaciones líquidas para administración oral pueden ser emulsiones, líquidos, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables. Dichas formulaciones pueden contener disolventes inertes usados comúnmente (por ejemplo, agua purificada o etanol), y pueden contener además solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, edulcorantes, correctores, fragancias o conservantes.

Las inyecciones para administración parenteral pueden ser formulaciones, suspensiones o emulsiones líquidas acuosas o no acuosas estériles. Los disolventes acuosos para inyecciones pueden ser, por ejemplo, agua destilada o solución salina fisiológica. Los disolventes no acuosos para inyecciones pueden ser, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol o Polisorbato 80 (nombre de la Farmacopea Japonesa). Dichas formulaciones pueden contener además agentes isotónicos, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizadores o auxiliares de disolución. Estas formulaciones pueden esterilizarse, por ejemplo, pasándolas a través de un filtro retenedor de bacterias, mediante la incorporación de un bactericida o mediante irradiación. Además, también es posible usar, como estas formulaciones, composiciones obtenidas disolviendo o suspendiendo una composición sólida estéril en agua estéril o un disolvente para inyección antes de su uso.

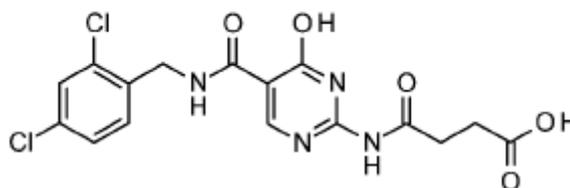
Ejemplos

Aunque a continuación se proporcionan ejemplos y ejemplos de ensayo para explicar la presente invención más detalladamente, el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

(Ejemplo 1)

40

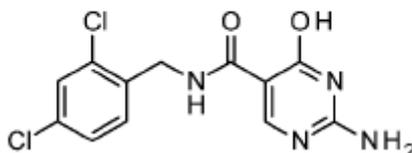
[Fórmula 5]



45

(1) 2-amino-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-hidroxipirimidina-5-carboxamida

[Fórmula 6]



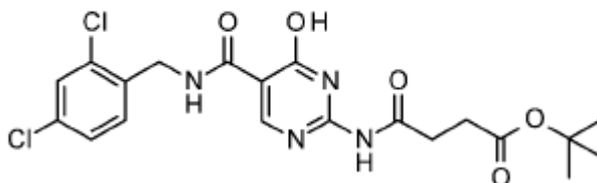
5

A una suspensión de ácido 2-amino-4-hidroxipirimidina-5-carboxílico (311 mg), (2,4-diclorofenil)metanamina (353 mg) y trietilamina (2,8 ml) en N,N-dimetilformamida (8 ml), se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (839 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se añadieron 2,4-diclorobencilamina (353 mg) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (839 mg) a la misma, y la mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se filtró. El producto recogido mediante filtración se lavó con agua, se secó a presión reducida y a continuación se suspendió en acetato de etilo. Esta suspensión se agitó durante 1 hora en un baño de ultrasonidos y a continuación se filtró. El producto obtenido recogido mediante filtración se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (326 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 9,31 (1H, brs), 8,39 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8 Hz), 4,50 (2H, d, J = 6 Hz).

(2) 4-({5-[(2,4-diclorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoato de tert-butilo

[Fórmula 7]



20

A una solución de ácido 2-amino-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-hidroxipirimidina-5-carboxamida (317 mg), ácido 4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (529 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,06 ml) en N,N-dimetilformamida (8 ml), se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1.160 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la misma y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión resultante se filtró. El producto recogido mediante filtración se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (430 mg). EM m/z: 469 (M+H) $^+$.

30

(3) Ácido 4-({5-[(2,4-diclorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico

Una solución de 4-({5-[(2,4-diclorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoato de tert-butilo (425 mg) en ácido trifluoroacético (3 ml) se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió éter (60 ml) a la solución de reacción, y la suspensión resultante se filtró. El producto recogido mediante filtración se lavó con éter, se secó a presión reducida y a continuación se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (acetonitrilo/agua, que contenía ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (144 mg).

35

EM m/z: 413 (M+H) $^+$;

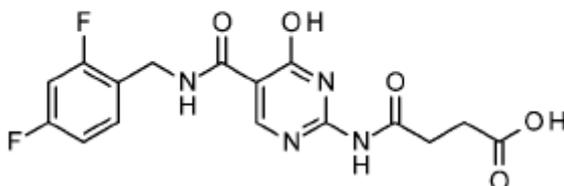
^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 8,49 (1H, brs), 7,63 (1H, d, J = 2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8 Hz), 4,54 (2H, d, J = 6 Hz), 2,73-2,70 (2H, m), 2,56-2,53 (2H, m).

40

(Ejemplo 2)

Ácido 4-({5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico

[Fórmula 8]



5

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando (2,4-difluorofenil)metanamina en lugar de (2,4-diclorofenil)metanamina.

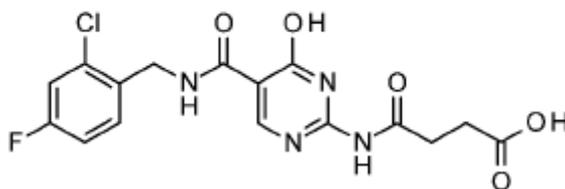
EM m/z: 381 (M+H)⁺;

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 9,22-8,38 (1H, brm), 7,40 (1H, td, J = 9 Hz, 7 Hz), 7,24 (1H, ddd, J = 11 Hz, 9 Hz, 3 Hz), 7,06 (1H, tdd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1 Hz), 4,50 (2H, d, J = 6 Hz), 2,73-2,69 (2H, m), 2,56-2,53 (2H, m).

(Ejemplo 3)

Ácido 4-((5-((2-cloro-4-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il)amino)-4-oxobutanoico

[Fórmula 9]



15

20 El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando (2-cloro-4-fluorofenil)metanamina en lugar de (2,4-diclorofenil)metanamina.

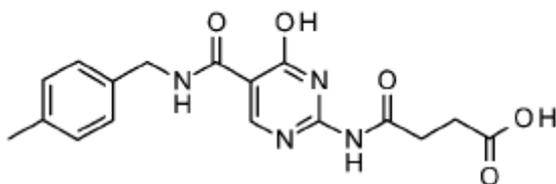
EM m/z: 397 (M+H)⁺;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 8,61-8,33 (1H, brm), 7,46 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 9 Hz, 6 Hz), 7,21 (1H, td, J = 9 Hz, 3 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6 Hz), 2,77-2,65 (2H, m), 2,56-2,53 (2H, m).

(Ejemplo 4)

Ácido 4-((5-((4-hidroxi-5-(p-tolilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il)amino)-4-oxobutanoico

[Fórmula 10]



30

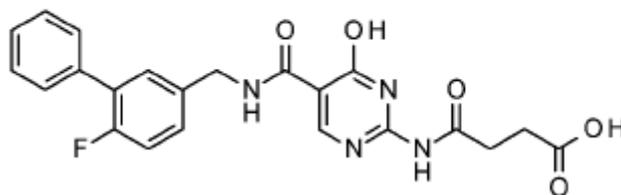
El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando p-tolilmetanamina en lugar de (2,4-diclorofenil)metanamina. EM m/z: 359 (M+H)⁺;

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,36 (1H, brs), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8 Hz), 4,45 (2H, d, J = 6 Hz), 2,73-2,67 (2H, m), 2,56-2,51 (2H, m), 2,28 (3H, s).

(Ejemplo 5)

Ácido 4-((5-((4-fluoro-3-fenilfenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il)amino)-4-oxobutanoico

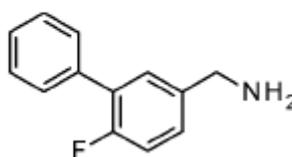
[Fórmula 11]



5

(1) (4-fluoro-3-phenilfenil)metanamina

[Fórmula 12]



10

A una solución de 5-ciano-2-fluorobifenilo (1,96 g) en tetrahidrofurano (35 ml), se añadió gota a gota una solución de borano en tetrahidrofurano (1 M, 35 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 22 horas. Se añadió gradualmente, gota a gota, ácido clorhídrico (1 M, 7 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió a la misma una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico para separación en capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Biotage Ltd., disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,25 g).

15

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,57-7,54 (2H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,40-7,37 (2H, m), 7,26-7,25 (1H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 10$ Hz, 8 Hz), 3,90 (2H, s).

(2) Ácido 4-({5-[(4-fluoro-3-phenilfenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico

25

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando (4-fluoro-3-phenilfenil)metanamina en lugar de (2,4-diclorofenil)metanamina

EM m/z: 439 ($\text{M}+\text{H}^+$);

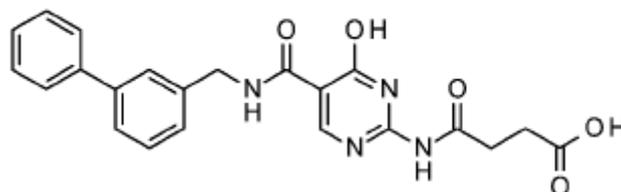
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,29-8,61 (1H, brm), 7,54-7,50 (5H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,29 (1H, dd, $J = 11$ Hz, 8 Hz), 4,55 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2,74-2,71 (2H, m), 2,58-2,55 (2H, m).

(Ejemplo 6)

30

Ácido 4-({4-hidroxi-5-[(3-phenilfenil)metilcarbamoil]pirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico

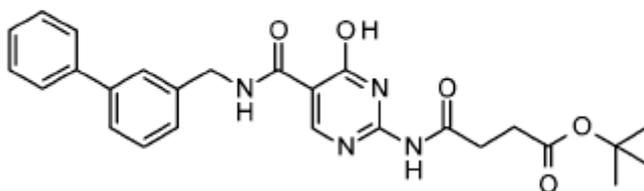
[Fórmula 13]



35

(1) 4-({4-Hidroxi-5-[(3-phenilfenil)metilcarbamoil]pirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoato de tert-butilo

[Fórmula 14]



5

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento de los ejemplos 1 (1) y 1 (2), pero usando (3-fenilfenil)metanamina en lugar de (2,4-diclorofenil)metanamina

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,32 (1H, brs), 8,85 (1H, brs), 7,59-7,31 (10H, m), 4,69 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2,72-2,63 (4H, m), 1,45 (9H, s).

10

(2) Ácido 4-((4-hidroxi-5-((3-fenilfenil)metilcarbamoi]pirimidin-2-il)amino)-4-oxobutanoico

Una solución de 4-((4-hidroxi-5-((3-fenilfenil)metilcarbamoi]pirimidin-2-il)amino)-4-oxobutanoato de tert-butilo (110 mg) en ácido trifluoroacético (1,5 ml) de dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió éter (30 ml) a la solución de reacción, y la suspensión resultante se filtró. El producto recogido mediante filtración se lavó con éter y hexano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (88 mg).

15

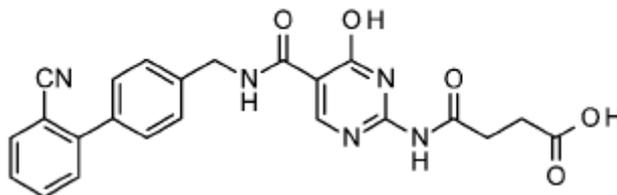
EM m/z: 421 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 8,53 (1H, brs), 7,65-7,30 (9H, m), 4,57 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2,72-2,69 (2H, m), 2,56-2,53 (2H, m).

(Ejemplo 7)

20 Ácido 4-((5-((4-(2-cianofenil)fenil)metilcarbamoi]-4-hidroxipirimidin-2-il)amino)-4-oxobutanoico

[Fórmula 15]



25

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando 2-[4-(aminometil)fenil]benzonitrilo en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

EM m/z: 446 ($\text{M}+\text{H}^+$);

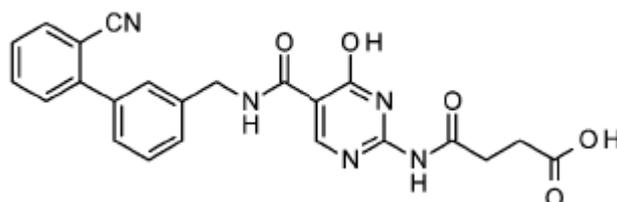
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 8,64 (1H, brs), 7,95 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 1 Hz), 7,79 (1H, td, $J = 8$ Hz, 1 Hz), 7,63-7,54 (4H, m), 7,46 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4,59 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2,74-2,70 (2H, m), 2,56-2,53 (2H, m).

30

(Ejemplo 8)

Ácido 4-((5-((3-(2-cianofenil)fenil)metilcarbamoi]-4-hidroxipirimidin-2-il)amino)-4-oxobutanoico

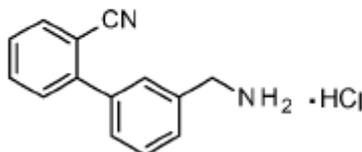
[Fórmula 16]



35

(1) Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)fenil]benzonitrilo

[Fórmula 17]



5

10

15

Una solución de 2-bromobenzonitrilo (1,10 g), clorhidrato de ácido 3-aminometilfenilborónico (1,13 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (0,10 g) y fosfato de tripotasio (5,20 g) en un disolvente mixto dimetoxietano-agua 4:1 (60 ml) se agitó a 70°C durante 3 horas. Se añadieron 2-bromobenzonitrilo (0,070 g) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (0,10 g) a la misma, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y, a continuación, se separó en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice (Biotage Ltd., disolvente de elución: diclorometano/metanol), y una fracción que contenía el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se concentró, se añadió ácido clorhídrico a la solución. La suspensión resultante se filtró y el producto se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,483 g).

20

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 8,41 (3H, brs), 7,99 (1H, d, J = 8 Hz), 7,86-7,82 (1H, m), 7,71 (1H, s), 7,65-7,59 (5H, m), 4,13 (2H, s).

(2) Ácido 4-[(5-[[3-(2-cianofenil)fenil]metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il)amino]-4-oxobutanoico

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando clorhidrato de 2-[3-(aminometil)fenil]benzonitrilo en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

25

EM m/z: 446 (M+H) $^+$;

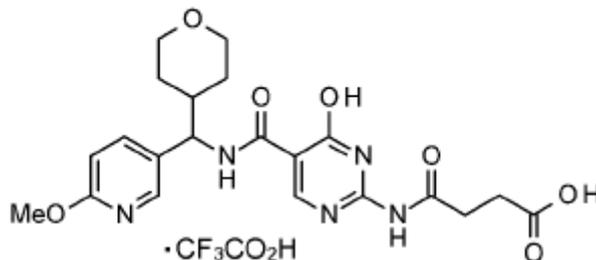
^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 8,62 (1H, brs), 7,95 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,80 (1H, td, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,62-7,57 (2H, m), 7,53-7,43 (4H, m), 4,59 (2H, d, J = 6 Hz), 2,73-2,69 (2H, m), 2,56-2,53 (2H, m).

(Ejemplo 9)

30

Trifluoroacetato de ácido 4-[(4-hidroxi-5-[(6-metoxipiridin-3-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]carbamoil]pirimidin-2-il)amino]-4-oxobutanoico

[Fórmula 18]



35

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando clorhidrato de 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (publicación internacional N°. WO 2011/002623) en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

40

EM m/z: 460 (M+H) $^+$;

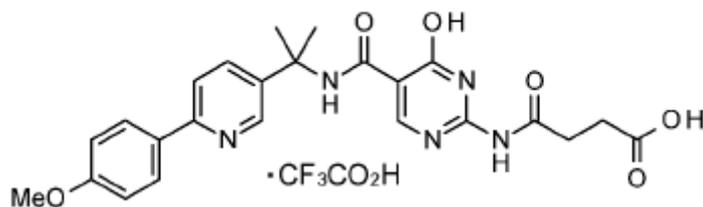
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,53-8,29 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9 Hz), 4,79 (1H, t, J = 8 Hz), 3,90-3,77 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,29-3,17 (2H, m), 2,73-2,68 (2H, m), 2,57-2,52 (2H, m), 2,05-1,94 (1H, m), 1,67-1,59 (1H, m), 1,30-1,17 (3H, m).

(Ejemplo 10)

trifluoroacetato de ácido 4-[[4-hidroxi-5-({1-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-metiletil}carbamoil)pirimidin-2-il]amino]-4-oxobutanoico

[Fórmula 19]

5



10 El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando bencenosulfonato de 2-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]propan-2-amina (publicación internacional N°. WO 2011/002624) en lugar de (3-fenilfenil)metanamina. EM m/z: 480 (M+H)⁺;

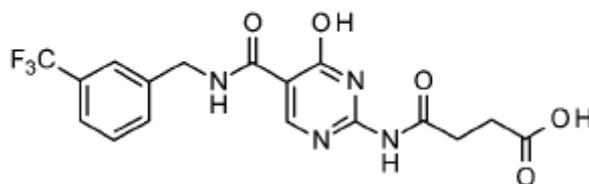
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,38 (1H, brs), 8,62 (1H, s), 8,50 (1H, brs), 8,25 (1H, brs), 8,01 (2H, d, J = 9 Hz), 7,90-7,83 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 3,82 (3H, s), 2,77-2,65 (2H, m), 2,58-2,53 (2H, m), 1,72 (6H, s).

(Ejemplo 11)

4-[[4-hidroxi-5-[[3-(trifluorometil)fenil]metilcarbamoil]pirimidin-2-il]amino]-4-oxobutanoico

[Fórmula 20]

20



El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando [3-(trifluorometil)fenil]metanamina en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

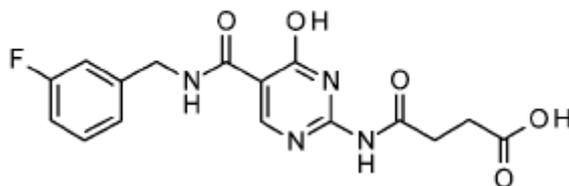
25 EM m/z: 413 (M+H)⁺;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,35 (1H, brs), 7,66 (1H, s), 7,63-7,56 (3H, m), 4,59 (2H, d, J = 6 Hz), 2,75-2,67 (2H, m), 2,56-2,54 (2H, m).

(Ejemplo 12)

Ácido 4-({5-[[3-fluorofenil]metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico

30

[Fórmula 21]

35

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando (3-fluorofenil)metanamina en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

EM m/z: 363 (M+H)⁺;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,35 (1H, brs), 7,38 (1H, dd, J = 14 Hz, 7 Hz), 7,16-7,06 (3H, m), 4,52 (2H, d, J = 6

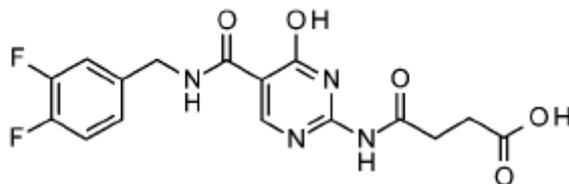
Hz), 2,73-2,69 (2H, m), 2,56-2,51 (2H, m).

(Ejemplo 13)

Ácido 4-((5-((3,4-difluorofenil)metilcarbamoil)-4-hidroxipirimidin-2-il)amino)-4-oxobutanoico

[Fórmula 22]

5



10 El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando (3,4-difluorofenil)metanamina en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

EM m/z: 381 (M+H)⁺;

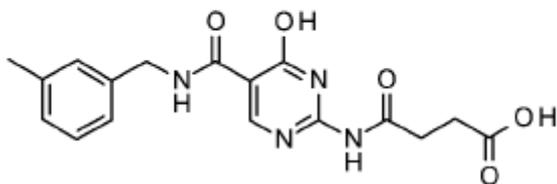
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,34 (1H, brs), 7,41-7,34 (2H, m), 7,17-7,15 (1H, m), 4,48 (2H, d, J = 5 Hz), 2,73-2,69 (2H, m), 2,56-2,54 (2H, m).

15 **(Ejemplo 14)**

Ácido 4-[[4-hidroxi-5-(m-tolilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino]-4-oxobutanoico

[Fórmula 23]

20



El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando m-tolilmetanamina en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

25 EM m/z: 359 (M+H)⁺;

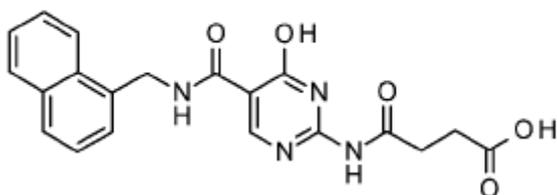
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,35 (1H, s), 7,22 (1H, t, J = 7 Hz), 7,11-7,06 (3H, m), 4,46 (2H, d, J = 5 Hz), 2,72-2,67 (2H, m), 2,56-2,53 (2H, m), 2,29 (3H, s).

(Ejemplo 15)

Ácido 4-[[4-hidroxi-5-(1-naftilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino]-4-oxobutanoico

30

[Fórmula 24]



35

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando 1-naftilmetanamina en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

EM m/z: 395 (M+H)⁺;

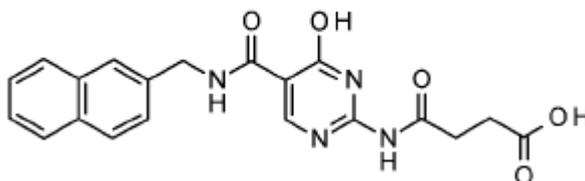
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,39 (1H, brs), 8,12 (1H, t, J = 7 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 7 Hz, 2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7 Hz), 7,60-7,53 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 4,97 (2H, t, J = 6 Hz), 2,74-2,65 (2H, m), 2,55-2,51 (2H, m).

(Ejemplo 16)

5 Ácido 4-[[4-hidroxi-5-(2-naftilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino]-4-oxobutanoico

[Fórmula 25]

10



El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando 2-naftilmetanamina en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

EM m/z: 395 (M+H)⁺;

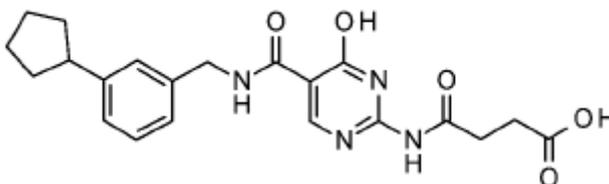
15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,40 (1H, brs), 7,90-7,87 (3H, m), 7,80 (1H, s), 7,52-7,47 (3H, m), 4,67 (2H, d, J = 6 Hz), 2,74-2,70 (2H, m), 2,56-2,51 (2H, m).

(Ejemplo 17)

Ácido 4-([5-[(3-ciclopentilfenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico

[Fórmula 26]

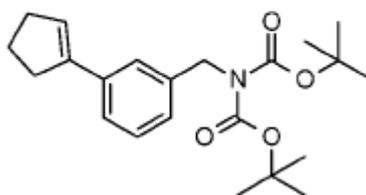
20



25 (1) N-tert-butoxicarbonil-N-[[3-(ciclopenten-1-il)fenil]metil]carbamato de tert-butilo

[Fórmula 27]

30



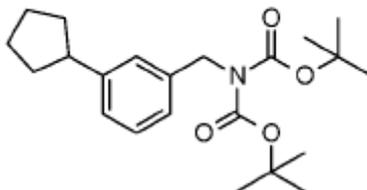
35 Se disolvió N-[[3-bromofenil]metil]-N-tert-butoxicarbonilcarbamato de tert-butilo (5,40 g) en un disolvente mixto de tolueno (150 ml), etanol (100 ml) y agua (100 ml). A la solución, se añadieron 2-(ciclopenten-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,26 g), complejo de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,62 g) y carbonato sódico (4,45 g) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió acetato de etilo a la misma para la separación en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó a continuación mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Moritex Corporation, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,92 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,35 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7,14 (1H, d, $H = 8$ Hz), 6,19-6,13 (1H, m), 4,77 (2H, s), 2,73-2,65 (2H, m), 2,56-2,48 (2H, m), 2,05-1,96 (2H, m), 1,46 (18H, s).

(2) N-tert-butoxicarbonil-N-[(3-ciclopentilfenil)metil]carbamato de tert-butilo

[Fórmula 28]

5



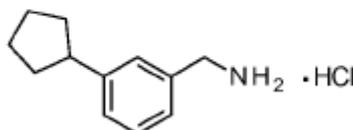
10 Se disolvió N-tert-butoxicarbonil-N-[(3-(ciclopenten-1-il)fenil)metil]carbamato de tert-butilo (4,92 g) en acetato de etilo (150 ml). A la solución se añadió paladio al 10% (0,50 g) y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,70 g). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,25-7,06 (4H, m), 4,76 (2H, s), 3,02-2,89 (1H, m), 2,10-1,99 (2H, m), 1,84-1,73 (2H, m), 1,73-1,62 (2H, m), 1,61-1,50 (2H, m), 1,45 (18H, s).

15

(3) Clorhidrato de (3-ciclopentilfenil)metanamina

[Fórmula 29]

20



25

A N-tert-butoxicarbonil-N-[(3-ciclopentilfenil)metil]carbamato de tert-butilo (4,70 g), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 M, 50 ml) y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter (200 ml) al residuo. La suspensión resultante se filtró y el producto recogido mediante filtración se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,64 g).

EM m/z: 176 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (3H, brs), 7,39 (1H, s), 7,37-7,21 (3H, m), 3,99 (2H, s), 3,02-2,90 (1H, m), 2,07-1,95 (2H, m), 1,86-1,73 (2H, m), 1,72-1,60 (2H, m), 1,60-1,49 (2H, m).

30

(4) Ácido 4-({5-[(3-ciclopentilfenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 6, pero usando clorhidrato de (3-ciclopentilfenil)metanamina en lugar de (3-fenilfenil)metanamina.

EM m/z: 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

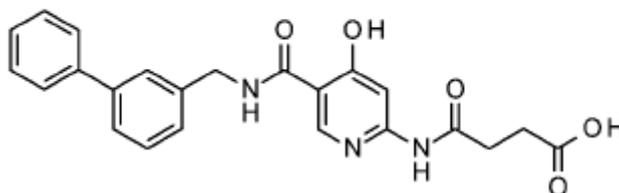
35

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,35 (1H, brs), 7,24 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,19 (1H, s), 7,14 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4,47 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2,97-2,91 (1H, m), 2,72-2,68 (2H, m), 2,56-2,53 (2H, m), 2,02-1,97 (2H, m), 1,79-1,72 (2H, m), 1,67-1,59 (2H, m), 1,54-1,47 (2H, m).

(Ejemplo 18)

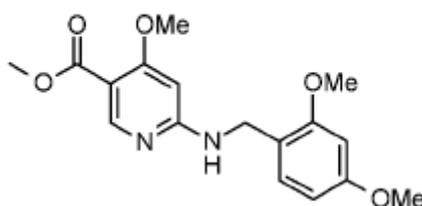
Ácido 4-({4-hidroxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]-2-piridil}amino)-4-oxobutanoico

[Fórmula 30]



(1) 6-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-4-metoxipiridina-3-carboxilato de metilo

[Fórmula 31]

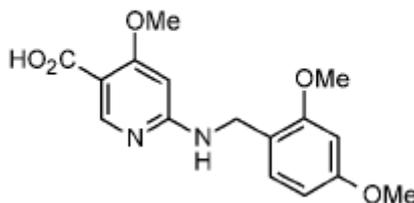


A una solución de 6-cloro-4-metoxipiridina-3-carboxilato de metilo (1,09 g) en N,N-dimetilacetamida (12 ml), se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (1,35 g) y carbonato de potasio (2,24 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 120°C durante 19 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Biotage Ltd., disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,16 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,58 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 5,83 (1H, s), 5,35 (1H, t, J = 6 Hz), 4,43 (2H, d, J = 6 Hz), 3,86 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s).

(2) Ácido 6-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-4-metoxipiridin-3-carboxílico

[Fórmula 32]

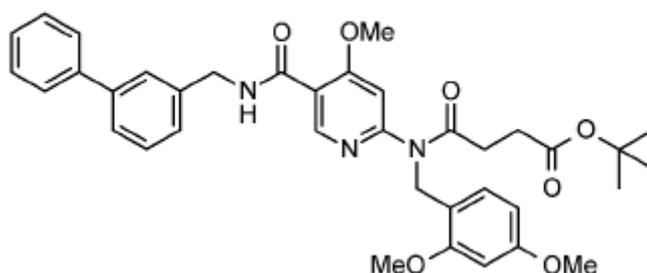


Se disolvió 6-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-4-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo (1,16 g) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio (1 M, 7 ml) a la solución a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 15 horas y el disolvente orgánico se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua, y a continuación se añadió al mismo ácido clorhídrico (1 M, 7,5 ml). La suspensión resultante se filtró y el producto recogido mediante filtración se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,890 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,68 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 5,86 (1H, s), 4,45 (2H, d, J = 6 Hz), 3,93 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,80 (3H, s).

(3) 4-[(2,4-dimetoxifenil)metil-[4-metoxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]-2-piridil]amino]-4-oxobutanoato de tert-butilo

[Fórmula 33]



5

10

15

20

25

A una solución de ácido 6-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-4-metoxipiridina-3-carboxílico (382 mg), 3-fenilbencilamina (220 mg) y trietilamina (0,67 ml) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (502 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido y ácido 4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (418 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (4 ml). A la solución, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (913 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Se añadieron además ácido 4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (418 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (913 mg) y la mezcla se agitó a 100°C durante 20 horas. Se añadieron además N,N-dimetilformamida (4 ml), ácido 4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (836 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1.830 mg) y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y a continuación se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Biotage Ltd., disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener una mezcla (345 mg) que contenía el compuesto del título.

EM m/z: 640 (M+H)⁺.

(4) Ácido 4-({4-hidroxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]-2-piridil}amino)-4-oxobutanoico

30

35

Una solución de la mezcla (345 mg) que contenía 4-[(2,4-dimetoxifenil)metil-4-metoxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]-2-piridil]amino]-4-oxobutanoato de tert-butilo en ácido trifluoroacético (4 ml) se dejó reposar a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió éter (60 ml) a la solución de reacción. La suspensión resultante se filtró, y el producto recogido mediante filtración se lavó con éter y se secó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió agua. La suspensión resultante se filtró y el producto recogido mediante filtración se lavó con agua y éter. El residuo obtenido se suspendió en etanol, y la suspensión se agitó durante 15 minutos en un baño de ultrasonidos y a continuación se filtró. El producto recogido mediante filtración se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (56,7 mg).

40

EM m/z: 420 (M+H)⁺;

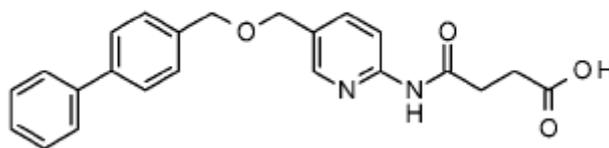
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 8,34 (1H, d, J = 6 Hz), 7,64-7,54 (4H, m), 7,49-7,29 (5H, m), 5,95 (1H, s), 4,57 (2H, d, J = 6 Hz), 2,66-2,62 (2H, m), 2,56-2,52 (2H, m).

(Ejemplo 19)

Ácido 4-oxo-4-({5-[(4-fenilfenil)metoximetil]-2-piridil}amino)butanoico

45

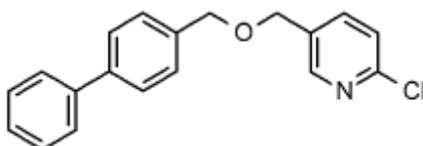
[Fórmula 34]



5

(1) 2-cloro-5-[(4-fenilfenil)metoximetil]piridina

[Fórmula 35]



10

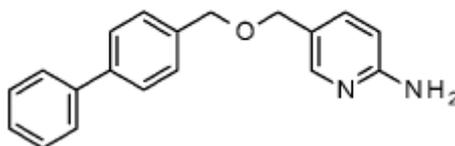
A una solución de (6-cloro-3-piridil)metanol (0,538 g) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió hidruro de sodio (63% de aceite, 0,182 g) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 1-(bromometil)-4-fenilbenceno (0,932 g) a la solución de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la misma, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Yamazen Corporation, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,896 g). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,38 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 4 Hz), 7,65-7,54 (4H, m), 7,52-7,30 (5H, m), 7,29-7,22 (1H, m), 4,62 (2H, s), 4,57 (2H, s).

15

20

(2) 5-[(4-fenilfenil)metoximetil]piridin-2-amina

[Fórmula 36]



25

A una solución de 2-cloro-5-[(4-fenilfenil)metoximetil]piridina (0,206 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (63 mg), 2-(diclohexilfosfino)bifenil (48 mg) y una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (1,0 M, 1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido clorhídrico (2 M, 10 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió gradualmente carbonato de sodio a la misma, y posteriormente se añadió agua a la misma, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Yamazen Corporation, disolvente de elución: diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (0,189 g).

30

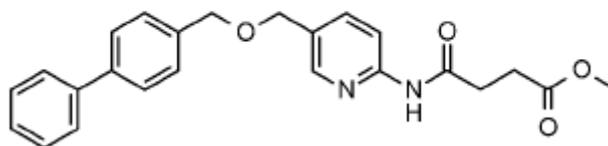
35

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,06 (1H, d, J = 4 Hz), 7,63-7,57 (4H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 7,47-7,40 (4H, m), 7,35 (1H, t, J = 8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8 Hz), 4,56 (2H, s), 4,44 (2H, s), 4,40 (2H, brs).

(3) 4-oxo-4-({5-[(4-fenilfenil)metoximetil]-2-piridil}amino) butanoato de metilo

40

[Fórmula 37]



5

A una solución de 5-[(4-fenilfenil)metoximetil]piridin-2-amina (0,189 g) en N,N-dimetilformamida (6,0 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,453 ml) ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico (0,174 g) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,376 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Yamazen Corporation, disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,171 g).

15 1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,27 (1H, d, J = 4 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8 Hz), 8,09 (1H, brs), 7,72 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 7,64-7,57 (4H, m), 7,48-7,41 (4H, m), 7,36 (1H, t, J = 8 Hz), 4,60 (2H, s), 4,54 (2H, s), 3,72 (3H, s), 2,80-2,69 (4H, m).

(4) Ácido 4-oxo-4-({5-[(4-fenilfenil)metoximetil]-2-piridil}amino)butanoico

20 Se disolvió 4-oxo-4-({5-[(4-fenilfenil)metoximetil]-2-piridil}amino)butanoato de metilo (0,168 g) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml). A la solución, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 0,830 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico (1 M, 0,830 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 0°C. La suspensión resultante se filtró y el producto recogido mediante filtración se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,150 g). EM m/z: 389 (M-H)⁺;

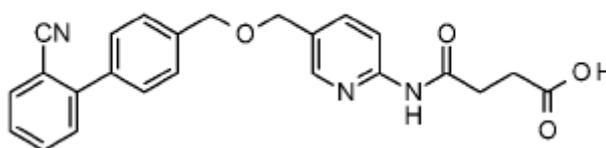
25 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,13 (1H, s), 10,56 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 7,70-7,65 (4H, m), 7,51-7,43 (4H, m), 7,36 (1H, t, J = 8 Hz), 4,57 (2H, s), 4,53 (2H, s), 2,66-2,60 (2H, m), 2,53-2,47 (2H, m).

(Ejemplo 20)

Ácido 4-[(5-[(4-(2-cianofenil)fenil)metoximetil]-2-piridil]amino]-4-oxobutanoico

30

[Fórmula 38]



35 El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 19, pero usando 2-[4-(bromometil)fenil]benzocianuro en lugar de 1-(bromometil)-4-fenilbenceno.

EM m/z: 414 (M-H)⁺;

40 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,14 (1H, s), 10,57 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 7,85-7,78 (2H, m), 7,63-7,50 (6H, m), 4,62 (2H, s), 4,56 (2H, s), 2,69-2,60 (2H, m), 2,54-2,48 (2H, m).

(Ejemplos de Formulación)

Ejemplo de formulación 1 (Inyección)

El 1,5% en peso de un compuesto de los ejemplos se agita en el 10% en volumen de propilenglicol, a continuación, se ajusta a un volumen fijo con agua para inyección, y posteriormente se esteriliza para obtener una inyección.

Ejemplo de formulación 2 (cápsula dura)

Se mezclan 100 mg de un compuesto pulverulento de los ejemplos, 128,7 mg de lactosa, 70 mg de celulosa y 1,3 mg de estearato de magnesio y se pasan a través de un tamiz de malla 60 y posteriormente los polvos resultantes se colocan en 250 mg de cápsula de gelatina N° 3 para obtener cápsulas.

5 Ejemplo de formulación 3 (Comprimido)

Se mezclan 100 mg de un compuesto pulverulento de los ejemplos, 124 mg de lactosa, 25 mg de celulosa y 1 mg de estearato de magnesio y se comprimen con una máquina de fabricación de comprimidos para obtener comprimidos que tienen cada uno 250 mg. Este comprimido puede ser revestido con azúcar según sea necesario.

(Ejemplo de ensayo)

10 La actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención se confirmó mediante los ensayos indicados a continuación.

15 La actividad *in vitro* de inducción de eritropoyetina (EPO) de los compuestos de ensayo se evaluó usando una línea celular hepática derivada de cáncer de hígado Hep3B (ATCC, Manassas, VA). Las células Hep3B se cultivaron durante la noche a 37°C en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) en presencia de suero bovino fetal (FBS) al 10% (placa de 24 pocillos, $1,0 \times 10^5$ células/pocillo). Después de reemplazar con DMEM fresco (+10% de FBS) que contenía un compuesto de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,5% (preparado a una concentración de 12,5 μ M) o un control de disolvente (0,5% DMSO), las células se cultivaron durante 32 horas a 37°C. Después de recuperar el sobrenadante del cultivo, la concentración de EPO en el sobrenadante del cultivo se cuantificó usando kits EPO ELISA humanos (StemCell Technologies).

20 La concentración de EPO usando un compuesto de cada ejemplo como un compuesto de ensayo se expresó como un múltiplo de la concentración de EPO en el control. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables demostraron una actividad potenciadora de la producción de EPO superior, y son útiles como medicamentos (en particular, medicamentos para la profilaxis o el tratamiento de anemia).

25 (Tabla 1)

Número de compuesto de ejemplo	Concentración de EPO (múltiple)
Control (DMSO al 0,5%)	1
1	3,6
2	7,9
3	9,5
5	6,3
6	3,7
9	16
10	10
11	7,5
12	7,2
13	13
14	3,0
17	4,4

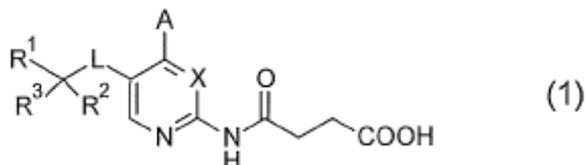
Aplicabilidad Industrial

5 Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables tienen una actividad potenciadora de la producción de EPO superior, y son útiles para enfermedades causadas por una EPO reducida o similar. Específicamente, los compuestos de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables son útiles como medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de anemia, preferentemente anemia nefrogénica, anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación o anemia incidental a insuficiencia cardiaca congestiva, más preferentemente anemia incidental a la enfermedad renal crónica, y pueden usarse también como medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad cerebrovascular isquémica o similares.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (1) general siguiente:



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

en la que

10 R^1 representa un grupo anillo de hidrocarburo aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α , o un grupo heterocíclico aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α ;

el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste en un átomo halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , un halo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , y un grupo anillo de hidrocarburo aromático que puede estar sustituido con R^4 ;

15 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ;

R^4 representa un grupo ciano, un átomo halógeno, o un grupo alcoxi C_1-C_4 ;

A representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

20 L representa un grupo representado por la fórmula $-NHCO-$ o un grupo representado por la fórmula $-OCH_2-$; y

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula $=CH-$.

2. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α .

25 3. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α .

30 4. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo sustituyente α .

5. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo ciclopentilo y un grupo fenilo que puede estar sustituido con R^4 , y

35 R^4 es un grupo ciano o un grupo metoxi.

6. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi y un grupo fenilo que puede estar sustituido con R^4 , y

40 R^4 es un grupo metoxi.

7. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo tetrahidropiridilo.

8. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
9. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que A es un grupo hidroxilo.
- 5 10. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que L es un grupo representado por la fórmula -NHCO-.
11. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que X es un átomo de nitrógeno.
- 10 12. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:
- ácido 4-({5-[(2,4-diclorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-({5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-({5-[(2-cloro-4-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-[[4-hidroxi-5-(p-tolilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino]-4-oxobutanoico,
- 15 ácido 4-({5-[(4-fluoro-3-fenilfenil)metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-({4-hidroxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]pirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-[(5-[[4-(2-cianofenil)fenil]metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-[(5-[[3-(2-cianofenil)fenil]metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
- 20 ácido 4-[(4-hidroxi-5-[[6-metoxipiridin-3-il](tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]carbamoil]pirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-[[4-hidroxi-5-({1-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-metiletil]carbamoil}pirimidin-2-il)amino]-4-oxobutanoico,
- ácido 4-[(4-hidroxi-5-[[3-(trifluorometil)fenil]metilcarbamoil]pirimidin-2-il]amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-({5-[[3-fluorofenil]metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-({5-[[3,4-difluorofenil]metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
- 25 ácido 4-[[4-hidroxi-5-(m-tolilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino]-4-oxobutanoico,
- ácido 4-[[4-hidroxi-5-(1-naftilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino]-4-oxobutanoico,
- ácido 4-[[4-hidroxi-5-(2-naftilmetilcarbamoil)pirimidin-2-il]amino]-4-oxobutanoico,
- ácido 4-({5-[[3-ciclopentilfenil]metilcarbamoil]-4-hidroxipirimidin-2-il}amino)-4-oxobutanoico,
- ácido 4-({4-hidroxi-5-[(3-fenilfenil)metilcarbamoil]-2-piridil}amino)-4-oxobutanoico,
- 30 ácido 4-oxo-4-({5-[(4-fenilfenil)metoximetil]-2-piridil}amino)butanoico, y
- ácido 4-[(5-[[4-(2-cianofenil)fenil]metoximetil]-2-piridil]amino)-4-oxobutanoico.
13. Una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo un compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 35 14. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad.
15. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad es anemia.
- 40 16. Compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en la producción de eritropoyetina.