

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 549**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 239/54** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/7072** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2010 PCT/JP2010/071280**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2011 WO11065541**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2010 E 10833385 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 2508185**

54 Título: **Potenciador de efecto antitumoral**

30 Prioridad:

**30.11.2009 JP 2009272738**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.10.2020**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**FUKUOKA, MASAYOSHI;  
YOKOGAWA, TATSUSHI;  
MIYAHARA, SEIJI;  
MIYAKOSHI, HITOSHI;  
YANO, WAKAKO;  
TAGUCHI, JUNKO y  
TAKAO, YAYOI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 788 549 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**

Potenciador de efecto antitumoral

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una combinación de un potenciador del efecto antitumoral para un agente antitumoral y un agente antitumoral para su uso en un método para tratar tumores.

**10 Antecedentes de la invención**

Desoxiuridina trifosfatasa (denominada a partir de ahora en el presente documento dUTPasa (EC3.6.1.23) a veces) es una enzima preventiva reparadora del ADN. Esta enzima reconoce específicamente solo el trifosfato de desoxiuridina, distinguiendo de otros trifosfatos de ácidos nucleicos naturales, e hidroliza el trifosfato de desoxiuridina a monofosfato de desoxiuridina y ácido pirofosfórico. Se sabe que dUTPasa es una enzima esencial para la supervivencia de células procariotas y eucariotas.

En tumores malignos, se ha sugerido que la neoplasia está asociada con un alto nivel de expresión de dUTPasa (documento no de patente 1 y 2). Se ha notificado también que un tumor en el que se ha acelerado la expresión de la enzima muestra resistencia a la quimioterapia (documento no de patente 3). Además, se observó la potenciación del efecto antitumoral de un inhibidor de la timidilato sintasa (denominado a partir de ahora en el presente documento inhibidor TS) cuando se disminuyó el nivel de expresión de la dUTPasa usando ARNip en células cancerosas cultivadas (documento no de patente 4). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de la dUTPasa humana serían sensibilizantes químicos útiles de agentes antitumorales.

25

**Documentos de la técnica anterior**

DOCUMENTOS NO DE PATENTE

30 [Documento no de patente 1]

J Clin Pathol. Abr 2009; 62(4): 364-9

[Documento no de patente 2]

Int J Cancer. 22 dic 1999; 84(6): 614-7

35 [Documento no de patente 3]

Cancer Res. 1 jul 2000; 60(13): 3493-503

[Documento no de patente 4] Mol Pharmacol. Sep 2004; 66(3): 620-6

EP 2295414 A1, que es una técnica anterior de acuerdo con el Art. 54(3) EPC, y el documento WO 2005/065689 A1 divulga compuestos de uracilo.

40

**Sumario de la invención****Problema a resolver**

45 Sin embargo, no existen informes de que un inhibidor de molécula pequeña de efecto dUTPasa humano presente realmente efecto potenciador del efecto antitumoral.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un potenciador del efecto antitumoral, para un agente antitumoral, y un fármaco antitumoral que lo contiene.

50

**Medios para resolver el problema**

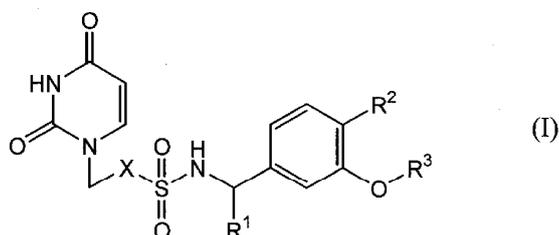
Como resultado de intensos estudios dirigidos a conseguir el objetivo anteriormente mencionado, los presentes inventores han descubierto que un compuesto de uracilo que tiene una estructura de sulfonamida en la posición N-1 del anillo de uracilo, representado por una fórmula (I) siguiente, o una sal del mismo, muestra un potente efecto inhibidor de la dUTPasa humana. Los inventores han llevado a cabo estudios adicionales y, como resultado, han descubierto que el compuesto de uracilo anteriormente mencionado o una sal del mismo muestra excelente actividad potenciadora para la eficacia de un agente antitumoral (en particular, un antimetabolito), completando de este modo la presente invención.

60

La presente invención proporciona una combinación para su uso en un método de tratar tumores que comprende un agente antitumoral y un potenciador del efecto antitumoral, en el que el potenciador del efecto antitumoral comprende, como ingrediente activo que muestra una actividad potenciadora del efecto antitumoral del agente antitumoral combinado (A), un compuesto de uracilo representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

65

[Fórmula 1]



en donde X representa un grupo alquileo C<sub>1-5</sub> y uno de los grupos metileno que constituyen el grupo alquileo se reemplazan opcionalmente con un átomo de oxígeno;

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo heterocíclico saturado.

### Efectos de la invención

El compuesto de uracilo usado en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil como potenciador del efecto antitumoral para un agente antitumoral (en particular, un antimetabolito), y como un fármaco antitumoral que lo contiene.

### Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La Figura 1 es un diagrama que muestra un efecto potenciador del efecto antitumoral sobre TS-1.

[Figura 2] La Figura 2 es un diagrama que muestra un efecto potenciador del efecto antitumoral sobre TS-1.

[Figura 3] La Figura 3 es un diagrama que muestra un efecto potenciador del efecto antitumoral sobre 5-FU.

[Figura 4] La Figura 4 es un diagrama que muestra un efecto potenciador del efecto antitumoral sobre la capecitabina, FdUrd, pemetrexed y UFT.

[Figura 5] La Figura 5 es un diagrama que muestra un cambio en el peso corporal y un efecto antitumoral en ratones atímicos en los que se ha trasplantado una línea SC-6 de cáncer de estómago humano, en el caso de la administración de una combinación del compuesto usado en la presente invención y TS-1.

[Figura 6] La Figura 6 es un diagrama que muestra un cambio en el peso corporal y un efecto antitumoral en ratones atímicos en los que se ha trasplantado una línea LS174T de cáncer de colon humano, en el caso de la administración de una combinación del compuesto usado en la presente invención y TS-1.

[Figura 7] La Figura 7 es un diagrama que muestra un cambio de peso corporal y un efecto antitumoral en ratones atímicos en los que se ha trasplantado una línea CFPAC-1 de cáncer de páncreas humano, en el caso de la administración de una combinación del compuesto usado en la presente invención y TS-1.

[Figura 8] La Figura 8 es un diagrama que muestra un efecto antitumoral en ratones atímicos en los que se ha trasplantado una línea MX-1 de cáncer de mama, en el caso de la administración de una combinación del compuesto usado en la presente invención y TS-1.

[Figura 9] La Figura 9 es un diagrama que muestra un efecto antitumoral en ratas en las que se ha trasplantado una línea MX-1 de cáncer de mama humano, en el caso de la administración de una combinación del compuesto usado en la presente invención y TS-1.

[Figura 10] La Figura 10 es un diagrama que muestra un efecto antitumoral en ratones atímicos en los que se ha trasplantado una línea MX-1 de cáncer de mama humano, en el caso de la administración de una combinación del compuesto usado en la presente invención y capecitabina.

### Descripción detallada de la invención

En la fórmula (I), el "grupo alquileo C<sub>1-5</sub>" representado por X indica un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno, un grupo propileno, un grupo butileno, un grupo dimetiltrimetileno y un grupo etiltrimetileno. Un ejemplo del grupo alquileo C<sub>1-5</sub>, en donde uno de los grupos metileno que constituyen el grupo alquileo está sustituido con un átomo de oxígeno, es un grupo -O-alquileo C<sub>1-4</sub>.

X es preferentemente un grupo etileno o -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

En la fórmula (I), el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" representado por R<sup>1</sup> indica un grupo hidrocarburo lineal o ramificado grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo n-pentilo y un grupo n-hexilo. Es preferible un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y son más preferibles, un grupo metilo y un grupo etilo.

En la fórmula (I), ejemplos del "átomo de halógeno" representado por R<sup>2</sup> incluyen un átomo de flúor, un átomo de

cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. De estos, se prefiere un átomo de flúor.

En la fórmula (I), el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" representado por R<sup>3</sup> incluye los mismos grupos como aquellos descritos para el R<sup>1</sup> anterior. Son preferibles un grupo isobutilo y un grupo 2-metilbutilo.

En la fórmula (I), el "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" representado por R<sup>3</sup> indica un grupo hidrocarburo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, el cual contiene un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo metilvinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo pentenilo y un grupo hexenilo. De estos, se prefiere un grupo alilo.

En la fórmula (I), los ejemplos del "grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" representado por R<sup>3</sup> incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. De estos, se prefiere un grupo ciclopentilo.

En la fórmula (I), el "grupo (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>" representado por R<sup>3</sup> indica un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, el cual tiene el grupo cicloalquilo descrito anteriormente. Se prefiere un grupo ciclopropilmetilo.

En la fórmula (I), el "grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub>" representado por R<sup>3</sup> indica un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, el cual tiene el átomo de halógeno descrito anteriormente. Se prefieren un grupo 2,2-difluoroetilo y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

En la fórmula (I), el "grupo heterocíclico saturado" representado por R<sup>3</sup> indica preferentemente un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o bicíclico que tiene preferentemente uno o dos átomos seleccionados entre un átomo o átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexametilenoimino, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo homopiperidinilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo tetrahidropirilo. De estos, se prefieren un grupo tetrahidrofurilo y un grupo tetrahidropirilo.

El grupo representado por R<sup>3</sup> es preferentemente un grupo isobutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo alilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo tetrahidrofurilo o un grupo tetrahidropirilo.

Es más preferible que, en la fórmula (I), X represente un grupo etileno o un grupo -O-alquileo C<sub>1-4</sub>; R<sup>1</sup> represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sup>2</sup> represente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y R<sup>3</sup> represente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo heterocíclico saturado.

Además, se prefiere que, en la fórmula (I), X represente un grupo etileno o un grupo -O-alquileo C<sub>1-4</sub>; R<sup>1</sup> represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sup>2</sup> represente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y R<sup>3</sup> represente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo tetrahidrofurilo o tetrahidropirilo.

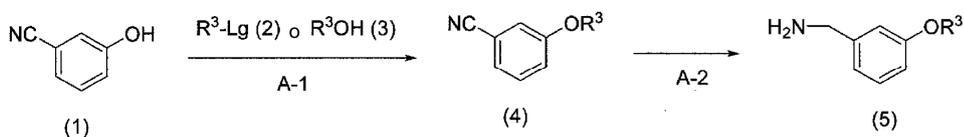
Además, se prefiere particularmente que, en la fórmula (I), X represente un grupo etileno o -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; R<sup>1</sup> represente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; R<sup>2</sup> represente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y R<sup>3</sup> represente un grupo isobutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo alilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo tetrahidrofurilo o un grupo tetrahidropirilo.

Ejemplos de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen: sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico o ácido glutámico; sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio o aluminio, o con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, meglumina o etanolamina, o con aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina u ornitina; y sales de amonio. Por otra parte, el compuesto usado en la presente invención incluye un isómero óptico e hidrato o hidratos.

El compuesto de uracilo usado en la presente invención se puede producir de acuerdo con las siguientes etapas de reacción.

[Etapas A]

[Fórmula 2]



en donde R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente; y Lg representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo.

5

[A-1]

(a) En esta etapa, un 3-cianofenol (1) disponible comercialmente, puede hacerse reaccionar con un haluro de alquilo, alquilmesilato, alquiltosilato, trifluorometanosulfonato de alquilo representado por la fórmula general (2) en presencia de una base para producir un compuesto representado por la fórmula general (4).

10

Cualquier disolvente de reacción que no afecte la reacción puede usarse sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como THF), dioxano, acetona, dimetoxietano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DMF), N,N-dimetilacetamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DMA) y dimetilsulfóxido (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DMSO). De estos, se prefiere DMF.

15

Ejemplos de una base usada en el presente documento incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico o hidróxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina o colidina. De estos, se prefiere carbonato potásico. El número equivalente del mismo es de 0,8 a 10 equivalentes, y preferentemente de 1,0 a 5,0 equivalentes.

20

El número equivalente del compuesto de la fórmula general (2) es de 0,8 a 10 equivalentes, y preferentemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 20 a 150 °C, y preferentemente de 50 a 130 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas, y preferentemente de 1,0 a 12 horas.

25

(b) En esta etapa, el 3-cianofenol disponible comercialmente (1) y un alcohol representado por la fórmula general (3) pueden condensarse por reacción de Mitsunobu para producir el compuesto representado por la fórmula general (4).

30

Cualquier disolvente de reacción que no afecte la reacción puede usarse sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DCE), benceno, xileno, tolueno, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, éter dietílico, THF, dioxano, acetona, dimetoxietano, acetonitrilo y DMF. De estos, se prefiere THF.

35

Cualquier reactivo que pueda usarse habitualmente en la reacción de Mitsunobu puede usarse en esta reacción sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen combinaciones de azodicarboxilato de di-alquilo inferior (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (en adelante denominado DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (en adelante denominado DIAD)), o un compuesto azo (por ejemplo, azodicarbonilo tal como 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina) con triarilfosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) o trialquilfosfina inferior (por ejemplo, tri-n-butilfosfina). Se prefiere una combinación de DEAD con trifenilfosfina.

40

Los números equivalentes del alcohol de la fórmula general (3), el azodicarboxilato de di-alquilo inferior y la triarilfosfina son respectivamente de 0,8 a 5,0 equivalentes, y preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. La temperatura de la reacción es de -20 °C a 120 °C, y preferentemente de 0 a 60 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, y preferentemente de 0,2 a 6,0 horas.

45

[A-2]

En esta etapa, el compuesto ciano representado por la fórmula general (4) puede hacerse reaccionar con un agente reductor generalmente conocido para producir un compuesto representado por la fórmula general (5).

50

Un disolvente de reacción difiere según el tipo de reacción de reducción. Ejemplos de los mismos incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol *terc*-butílico, dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, diisopropil éter, éter dietílico, THF y dioxano. De estos, se prefiere THF.

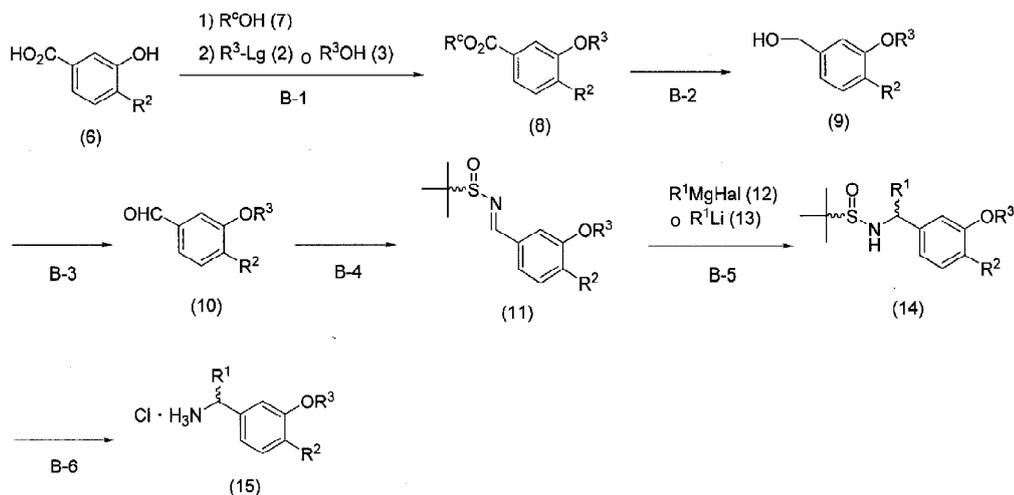
55

Ejemplos del agente reductor usado en el presente documento incluyen: hidruros metálicos, tales como hidruro de litio y aluminio (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como LAH), hidruro de litio y dietoxialuminio, hidruro de litio y trietoxialuminio, hidruro de litio y tri-*terc*-butoxialuminio, hidruro de magnesio y aluminio, hidruro de

aluminio con cloruro de magnesio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de sodio y trietoxialuminio o hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio; y catalizadores usados para la hidrogenación, tales como paladio/carbono, hidróxido de paladio o platino. De estos, se prefiere LAH. El número equivalente del mismo es de 0,5 a 5,0 equivalentes, y preferentemente de 0,8 a 2,0 equivalentes. La temperatura de la reacción es de 0 °C a 100 °C, y preferentemente de 20 a 60 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, y preferentemente de 0,2 a 6,0 horas.

[Etapa B]

[Fórmula 3]



10 en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{Lg}$  son como se han definido anteriormente;  $\text{R}^c$  representa un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; y  $\text{Hal}$  representa un átomo de halógeno.

[B-1]

15 En esta etapa, el grupo carboxilo de un compuesto fácilmente disponible (6) se esterifica con un compuesto de alcohol (7) mediante un método generalmente conocido, y el compuesto resultante se puede hacer reaccionar de la misma manera que en la etapa [A-1] para producir un compuesto representado por la fórmula general (8).

[B-2]

20 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (8) puede hacerse reaccionar con un agente reductor generalmente conocido para producir un compuesto representado por la fórmula general (9).

25 Cualquier disolvente de reacción que no afecte la reacción puede usarse sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen éter dietílico, diisopropil éter, THF y dioxano. De estos, se prefiere THF.

30 Ejemplos de un agente reductor usado en el presente documento incluyen LAH, hidruro de litio y dietoxialuminio, hidruro de litio y trietoxialuminio, hidruro de litio y tri-*tert*-butoxialuminio, hidruro de magnesio y aluminio, hidruro de aluminio con cloruro de magnesio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de sodio y trietoxialuminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de diisobutilaluminio (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DIBAL) y borohidruro de litio. De estos, se prefiere borohidruro de litio. El número equivalente del mismo es de 0,8 a 10 equivalentes, y preferentemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente y preferentemente, el punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas y preferentemente, de 0,5 a 12 horas.

[B-3]

40 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (9) puede hacerse reaccionar con un agente oxidante generalmente conocido para producir un compuesto aldehído representado por la fórmula general (10).

Cualquier disolvente de reacción que no afecte la reacción puede usarse sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, DCE, clorobenceno, tolueno y xileno. De estos, se prefiere diclorometano.

45 Ejemplos del agente oxidante usado en el presente documento incluyen: un reactivo complejo de anhídrido crómico,

piridina y anhídrido acético; agentes oxidantes a base de cromo, tales como clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio; agentes oxidantes de yodo hipervalentes, tales como un reactivo Dess-Martin; agentes oxidantes basados en DMSO, tales como DMSO usado en combinación con anhídrido acético, cloruro de oxalilo, dicitohexilcarbodiimida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DCC) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como EDC-HCl); óxido de manganeso (IV); y radicales de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-óxido. De estos, se prefiere el óxido de manganeso (IV). El número equivalente del mismo es de 0,8 a 30 equivalentes, y preferentemente de 1,0 a 20 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 150 °C, y preferentemente de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, y preferentemente de 0,5 a 12 horas.

Cuando R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, el 3-hidroxibenzaldehído disponible comercialmente puede hacerse reaccionar como material de partida de la misma manera que en la etapa [A-1] para producir el compuesto representado por la fórmula general (10). Además, el compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (4) también se puede reducir mediante una reacción de reducción generalmente conocida, por ejemplo, un método de reducción DIBAL para producir el compuesto representado por la fórmula general (10).

#### [B-4]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (10) o el aldehído disponible comercialmente puede hacerse reaccionar con 2-metil-2-propanosulfonamida disponible comercialmente en condiciones ácidas para producir un compuesto representado por la fórmula general (11) anterior.

Cualquier disolvente de reacción que no afecte la reacción puede usarse sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen éter dietílico, diisopropil éter, THF, dioxano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno y xileno. De estos, se prefiere tolueno.

Ejemplos de un ácido usado en el presente documento incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido de Lewis (por ejemplo, tetraisopropóxido de titanio o tetraetóxido de titanio). De estos, se prefiere tetraisopropóxido de titanio. Los números equivalentes de la 2-metil-2-propanosulfonamida y el tetraisopropóxido de titanio son respectivamente de 0,8 a 10 equivalentes, y preferentemente de 1,0 a 3,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 20 a 150 °C, y preferentemente de 50 a 120 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, y preferentemente de 0,5 a 6,0 horas.

#### [B-5]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (11) puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard (12) representado por R<sup>1</sup>MgHal o un reactivo de litio orgánico (13) representado por R<sup>1</sup>Li para producir un compuesto representado por la fórmula general (14) diastereoselectivamente.

Cualquier disolvente de reacción que no afecte la reacción puede usarse sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen éter dietílico, diisopropil éter, *tert*-butil metil éter, ciclopentil metil éter, THF, dimetoxietano, dioxano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno y xileno. La cantidad equivalente del reactivo de Grignard o el reactivo de litio orgánico es de 0,8 a 20 equivalentes, y preferentemente de 1,0 a 10 equivalentes. La temperatura de la reacción es de -100 °C a 100 °C, y preferentemente de -78 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, y preferentemente de 0,5 a 12 horas.

#### [B-6]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (14) puede tratarse con un ácido para producir un compuesto representado por la fórmula general (15).

Cualquier disolvente que no afecte la reacción puede usarse sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen: alcoholes, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol o 2-butanol; dioxano; y acetato de etilo. De estos, se prefiere metanol.

Ejemplos del ácido usado en el presente documento incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. De estos, se prefiere ácido clorhídrico. El número equivalente del mismo es de 0,1 a 10 equivalentes, y preferentemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. La temperatura de la reacción es de -20 °C a 100 °C, y preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,01 a 24 horas, y preferentemente de 0,1 a 1,0 horas.

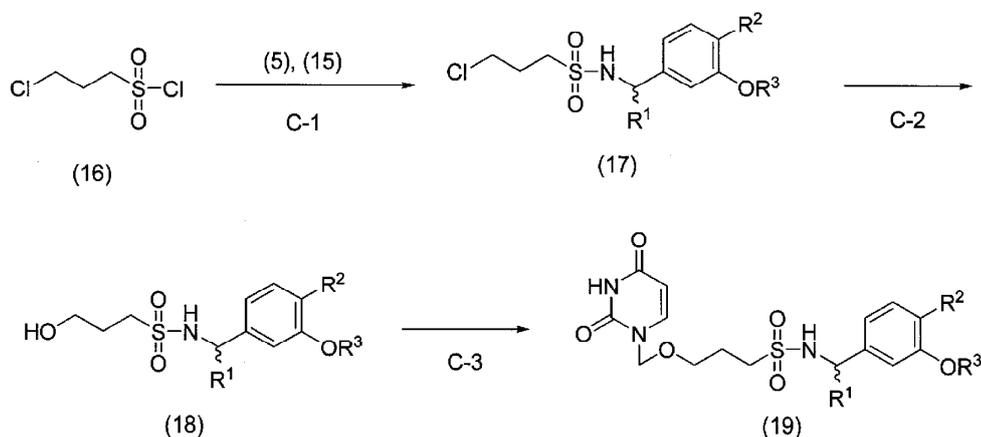
Además, cuando R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>2</sup> es un átomo de flúor, el compuesto representado por la fórmula general (9) puede azidarse mediante un método generalmente conocido y luego tratarse con un agente reductor generalmente conocido (por ejemplo, LAH) para producir el compuesto representado por la fórmula general (15). Además, en un caso donde el compuesto representado por la fórmula general (10) se puede convertir en un compuesto de alcohol por el mismo método que en la etapa [B-5], el compuesto de alcohol puede azidarse posteriormente mediante un

método generalmente conocido, y el compuesto de azida resultante puede entonces reducirse mediante un método generalmente conocido para producir el compuesto representado por la fórmula general (15).

[Etapa C]

5

[Fórmula 4]



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente.

10 [C-1]

En esta etapa, un cloruro de 3-cloropropano sulfonilo (16) fácilmente disponible puede hacerse reaccionar con cualquier amina representada por la fórmula general (5) o (15) en presencia de una base para producir un compuesto representado por la fórmula general (17).

15

Cualquier disolvente de reacción que no afecte la reacción puede usarse sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen acetona, THF, éter dietílico, diisopropil éter, dioxano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, DMF, DMA y acetonitrilo. De estos, se prefiere diclorometano.

20 Ejemplos de la base usada en el presente documento incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico o carbonato potásico; y aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, N-metil morfolina, piridina, lutidina o colidina. De estos, se prefiere trietilamina. Los números equivalentes de la base y la amina son respectivamente de 0,5 a 10 equivalentes, y preferentemente de 0,7 a 5,0 equivalentes. La temperatura de la reacción es de -20 °C a 100 °C, y preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, y preferentemente de 0,2 a 6,0 horas.

25

[C-2]

30 En la presente etapa, el compuesto de cloro representado por la fórmula general (17) puede acetoxilarse mediante reacción con un reactivo de acetoxilación mediante un método general y luego desacetilarse mediante un método general para producir un compuesto de alcohol representado por la fórmula general (18).

[C-3]

35 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (18) puede ser metoximetilado (inducido por MOM) por un método general, posteriormente tratado con un ácido de Lewis y después reaccionado con una 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) en presencia de yodo para producir un compuesto representado por la fórmula general (19).

40

Cualquier disolvente de reacción que no afecte la reacción puede usarse en el tratamiento con ácido de Lewis sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, DCE, tolueno y xileno. De estos, se prefiere diclorometano. Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen tricloruro de boro (en adelante denominado BCl<sub>3</sub>), trifluoruro de boro y tribromuro de boro. De estos, se prefiere BCl<sub>3</sub>. El número equivalente del mismo es de 0,01 a 10 equivalentes, y preferentemente de 0,2 a 0,5 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 100 °C, y preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, y preferentemente de 0,5 a 5,0 horas.

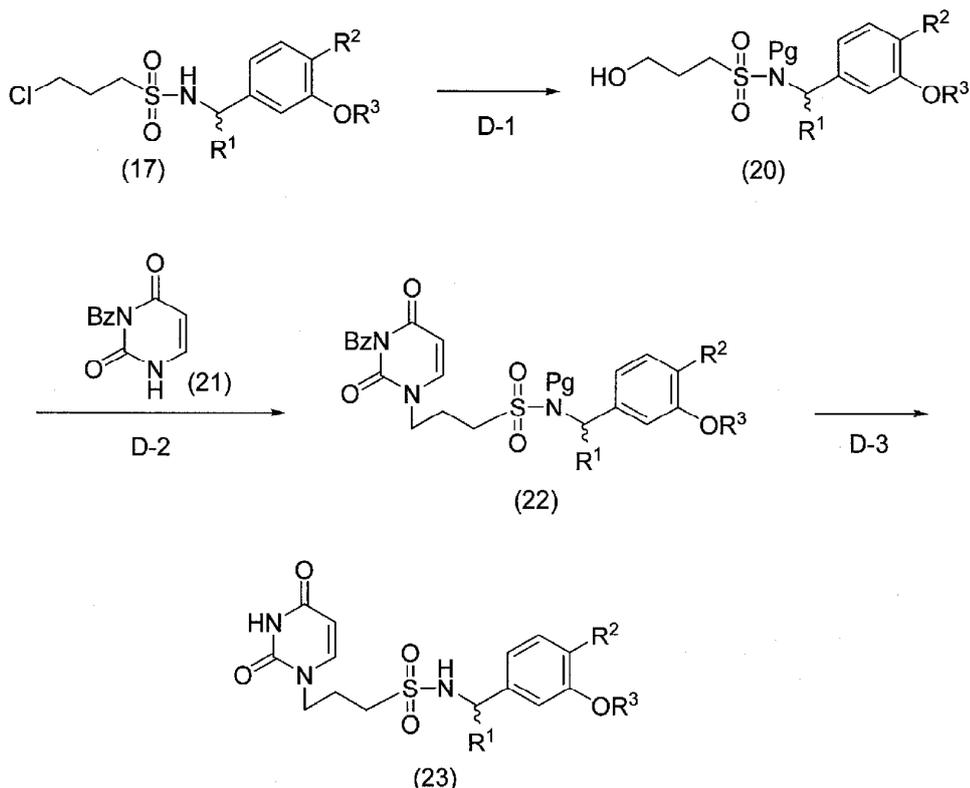
45

Cualquier disolvente de reacción que no afecte la reacción puede usarse en la reacción con la 2,4-

bis(trimetilsililo)pirimidina sin limitaciones. Ejemplos de los mismos incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, DCE, tolueno y xileno. De estos, se prefiere DCE o tolueno. El número equivalente de 2,4-bis(trimetilsililo)pirimidina es de 0,8 a 10 equivalentes, y preferentemente de 0,9 a 5,0 equivalentes. El número equivalente de yodo es de 0,001 a 1,0 equivalente, y preferentemente de 0,05 a 0,5 equivalentes. La temperatura de reacción es de 20 a 150 °C, y preferentemente de 50 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 120 horas, y preferentemente de 0,5 a 100 horas.

[Etapa D]

[Fórmula 5]



en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente; Bz representa un grupo benzóilo; y Pg representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno en el grupo sulfonamida.

15 [D-1]

En esta etapa, el átomo de nitrógeno en el grupo sulfonamida del compuesto representado por la fórmula general (17) puede protegerse con un grupo protector, por ejemplo, un grupo metoximetilo o un grupo *tert*-butoxicarbonilo, mediante un método general, y el compuesto resultante se puede hacer reaccionar de la misma manera que en la etapa [C-2] para producir un compuesto de alcohol representado por la fórmula general (20).

[D-2]

En esta etapa, una 3-benzoylpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (21) obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento (J. Med. Chem., 50, 6032-6038 (2007)) y el compuesto de alcohol representado por la fórmula general (20) se puede tratar con la reacción de Mitsunobu de la misma manera que en [etapa A-1] (b) para producir un compuesto representado por la fórmula general (22).

[D-3]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (22) está desbenzoylado y desprotegido con Pg mediante un método de desprotección general para producir un compuesto representado por la fórmula general (23). El compuesto de uracilo representado por la fórmula (I) exhibe una potente actividad inhibidora de dUTPasa humana. Cuando el compuesto de uracilo se usa en combinación con varios agentes antitumorales (en lo sucesivo, denominado agente antitumoral A), muestra una actividad potenciadora para el efecto antitumoral del agente

antitumoral combinado A.

El tipo del agente antitumoral A cuya eficacia se ve potenciada por el potenciador del efecto antitumoral usado en la presente invención no está particularmente limitado. Ejemplos de dicho agente antitumoral A incluyen: agentes alquilantes, tales como ciclofosfamida o nimustina; agentes que contienen platino como cisplatino, carboplatino u oxaliplatino; antimetabolitos; y alcaloides vegetales, tales como paclitaxel, docetaxel o irinotecan. Un antimetabolito es preferible como un agente antitumoral A cuya eficacia es potenciada por el potenciador del efecto antitumoral usado en la presente invención.

El antimetabolito usado en el presente documento significa un compuesto que tiene una estructura química similar a la de una sustancia natural usada para la biosíntesis de ácidos nucleicos durante la división celular y la proliferación de células cancerosas, o un medicamento que contiene el compuesto definido anteriormente como un ingrediente farmacéutico activo. En otras palabras, el antimetabolito indica un agente anticancerígeno que previene la biosíntesis de ácidos nucleicos o la vía biosintética de los ácidos nucleicos y suprime la proliferación de células cancerosas. Ejemplos de los mismos incluyen: antimetabolitos de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-FU), tegafur/gimeracil/oteracil potasio (TS-1; nombre genérico: "agente de composición tegafur/gimeracil/oteracil potasio" (nombre comercial: "TS-1")), tegafur/uracilo (UFT; nombre genérico: "agente de composición tegafur/uracilo" (nombre comercial: "UFT")), capecitabina, doxifluridina, 5-fluoro-2'-deoxiuridina (FdUrd), gemcitabina o citarabina; antimetabolitos de purina, tales como fludarabina, cladribina o nelarabina; y antimetabolitos de folato, tales como pemetrexed o metotrexato. De estos, se prefiere un inhibidor de la vía sintética de timidilato (TMP). El inhibidor de la vía sintética de timidilato significa un compuesto que inhibe directa o indirectamente una enzima asociada con la biosíntesis de TMP o un medicamento que contiene el compuesto definido anteriormente como un ingrediente farmacéutico activo, entre los antimetabolitos; en donde el inhibidor de la ruta sintética de timidilato incluye un inhibidor de timidilato sintasa y un inhibidor de dihidrofolato reductasa como ejemplos típicos. El inhibidor de timidilato sintasa significa un compuesto que inhibe la timidilato sintasa o un medicamento que contiene el compuesto definido anteriormente como un ingrediente farmacéutico activo. Ejemplos de los mismos incluyen: antimetabolitos de fluoropirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-FU), tegafur/gimeracil/oteracil potasio (TS-1), tegafur/uracilo (UFT), capecitabina, doxifluridina, 5-fluoro-2'-deoxi-uridina (FdUrd) o carmofur (Yamaful); antimetabolitos de folato, tales como pemetrexed, metotrexato o raltitrexed; y diclorhidrato de nolatrexed. Por otra parte, el inhibidor de la dihidrofolato reductasa significa un compuesto que inhibe una enzima para biosintetizar el tetrahidrofolato esencial para la síntesis de novo de purinas, timidilatos, etc., o un medicamento que contiene el compuesto definido anteriormente como un ingrediente farmacéutico activo. Ejemplos de los mismos incluyen: antimetabolitos de folato, tales como pralatrexato o edatrexato; pirimetamina; brodimoprim; y glucuronato de trimetrexato.

Un agente antitumoral A, cuya acción esta potenciada por el potenciador del efecto antitumoral usado en la presente invención, es más preferible un inhibidor de la timidilato sintasa. Entre dichos inhibidores de la timidilato sintasa, 5-fluorouracilo (5-FU), tegafur/gimeracil/oteracil potasio (TS-1), tegafur/uracilo (UFT), capecitabina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina (FdUrd), y pemetrexed son particularmente preferibles.

El tipo de tumor maligno, que se puede tratar mediante una combinación del potenciador de efecto antitumoral como compuesto utilizado en la presente invención y un agente antitumoral A, cuya eficacia antitumoral está potenciada por el potenciador del efecto antitumoral, no está particularmente limitado. Los ejemplos de los mismos incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar/cáncer del tracto biliar, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello del útero, cáncer de endometrio, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, osteosarcoma/sarcoma del tejido blando, leucemia, linfoma maligno, mieloma múltiple, cáncer de piel, y encefaloma.

Se puede obtener un fármaco antitumoral que tiene una eficacia antitumoral potenciada combinando el compuesto de uracilo de la fórmula (I) o una sal del mismo y el agente antitumoral A. La forma del fármaco antitumoral novedoso obtenido de esta manera puede ser bien una forma de preparación de tipo agente individual que contiene el compuesto de uracilo de la fórmula (I) o bien una sal del mismo y el agente antitumoral A, o bien una forma de preparación separada que consiste en que consiste en una preparación que contiene el compuesto de uracilo de la fórmula (I) o una sal del mismo y una preparación que contiene el agente antitumoral A. Además, la ruta de administración de una composición que contiene el compuesto de uracilo de la fórmula (I) puede ser tanto la misma como diferente de, la de una composición que contiene el agente antitumoral A, (por ejemplo, la administración e inyección oral).

El agente antitumoral A y el compuesto de uracilo usado en la presente invención pueden prepararse como un kit. Las composiciones individuales que constituyen el kit pueden ser cualquier tipo de formas de preparación conocidas. En general, dichas composiciones individuales pueden estar contenidas en diversos tipos de recipientes usados comúnmente, dependiendo de las formas de preparación de las mismas, para producir un kit para tratar cánceres en mamíferos incluyendo seres humanos.

Cuando el compuesto de uracilo usado en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- está contenido en una composición farmacéutica, puede mezclarse con un transportador farmacéuticamente aceptable, según sea necesario, y puede prepararse como cualquier tipo de formas de administración dependiendo del objetivo preventivo o terapéutico. Los ejemplos de dicha forma incluyen un agente oral, una inyección, un supositorio, una pomada y un parche. de estos, es preferible un agente oral. Estas formas de administración pueden producirse mediante métodos de formulación de fármacos comúnmente utilizados, que son conocidos por personas expertas en la materia.
- Diversos tipos de sustancias transportadoras orgánicas o inorgánicas, que se usan comúnmente como materiales para las preparaciones farmacéuticas, se puede usar como un transportador farmacéuticamente aceptable. Dicho transportador farmacéuticamente aceptable puede mezclarse como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y un agente colorante en preparaciones sólidas; y un disolvente, un solubilizante, un agente de suspensión, un agente de tonicidad, un tampón y un agente relajante en preparaciones líquidas. Además, se pueden usar también aditivos farmacéuticos tales como un antiséptico, un antioxidante, un agente colorante, un edulcorante y un estabilizante, según sea necesario.
- Cuando se prepara una preparación sólida para la administración oral, se pueden añadir un diluyente, y según sea necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente colorante, un agente corrector/agente aromatizante y similares al compuesto utilizado en la presente invención, y posteriormente, se puede preparar la mezcla obtenida como un comprimido, un comprimido recubierto, un gránulo, un agente en polvo, una cápsula y similares, de acuerdo con un método ordinario.
- Los ejemplos del diluyente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, dextrosa, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa microcristalina, y anhídrido de ácido salicílico.
- Los ejemplos del aglutinante incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, un jarabe simple, dextrosa en agua, solución de almidón pregelatinizado, solución de gelatina, D-manitol, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil almidón, metilcelulosa, etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio, y polivinil pirrolidona.
- Los ejemplos del disgregante incluyen almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, bicarbonato sódico, carbonato cálcico, lauril sulfato de sodio, monoglicérido estearato, y lactosa.
- Los ejemplos del lubricante incluyen talco purificado, estearato de sodio, estearato de magnesio, bórax, y polietilenglicol.
- Los ejemplos del agente colorante incluyen óxido de titanio y óxido de hierro.
- Los ejemplos del agente corrector/agente aromatizante incluyen sacarosa, piel de naranja, ácido cítrico, y ácido tartárico.
- Cuando se prepara una preparación líquida para la administración oral, se pueden añadir un corrector, un tampón, un estabilizante, un agente estabilizante y similares al compuesto utilizado en la presente invención, y posteriormente, la mezcla puede prepararse como un agente líquido interno, un jarabe, un elixir y similares de acuerdo con un método ordinario. En este caso, se puede usar el mismo agente corrector/agente aromatizante descrito anteriormente. Un ejemplo del tampón es citrato de sodio, y los ejemplos del estabilizante incluyen tragacanto, goma arábiga, y gelatina. Según sea necesario, estas preparaciones para la administración oral pueden recubrirse con recubrimiento entérico u otro recubrimiento con el fin de, por ejemplo, persistencia de los efectos de acuerdo con los métodos conocido en el campo de las preparaciones orales. Los ejemplos de dicho agente de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etil celulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, y Tween 80 (marca comercial registrada).
- Cuando se prepara un agente de inyección, un ajustador del pH, un tampón, un estabilizante, un agente de tonicidad, se puede añadir un anestésico local y similares al compuesto utilizado en la presente invención, y la mezcla se puede procesar en inyecciones hipodérmicas, intramusculares e intravenosas de acuerdo con un método ordinario. Los ejemplos del ajustador del pH y el tampón usado en el presente documento incluyen citrato de sodio, acetato de sodio, y fosfato de sodio. Los ejemplos del estabilizante incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico, y ácido tioláctico. Los ejemplos del anestésico local incluyen clorhidrato de procaína y clorhidrato de lidocaína. Los ejemplos del agente de tonicidad incluyen cloruro de sodio, dextrosa, D-manitol, y glicerina.
- Cuando se prepara un supositorio, se pueden añadir transportadores farmacéuticamente aceptables en el presente campo, tales como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao y triglicéridos de ácido graso, y según sea necesario, tensioactivos tales como Tween 80 (marca comercial registrada), al compuesto utilizado en la presente invención, y posteriormente, se puede producir un supositorio a partir de la mezcla obtenida de acuerdo con un método ordinario.
- Cuando se prepara una pomada, se puede mezclar una base, un estabilizante, un agente humectante, un conservante comúnmente utilizados y similares en el compuesto usado en la presente invención, según sea necesario, y la mezcla obtenida se puede mezclar para formular una pomada de acuerdo con un método ordinario.

Los ejemplos de la base incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abejas blanca, alcohol octil dodecílico, y parafina. Los ejemplos del conservante incluyen paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de etilo, y paraoxibenzoato de propilo.

- 5 Cuando se prepara un parche, la pomada anteriormente descrita, una crema, un gel, una pasta o similar se puede aplicar a un sustrato ordinario de acuerdo con un método ordinario. Como sustrato, son adecuadas las telas tejidas o las telas no tejidas consistentes en algodón, rayón hilado o fibra química; y una película o lámina de espuma tal como cloruro de vinilo blando, polietileno o poliuretano.
- 10 La cantidad del compuesto de uracilo usada en la presente invención que se va a mezclar en cada forma farmacéutica unitaria descrita anteriormente no es constante y varía dependiendo de los síntomas de un paciente al cual se administra el compuesto, la forma farmacéutica del mismo, etc. En general, en el caso de un agente oral, la cantidad del compuesto es aproximadamente de 0,05 a 1000 mg por forma farmacéutica unitaria. En el caso de una inyección, la cantidad del compuesto es aproximadamente de 0,01 a 500 mg por forma farmacéutica unitaria, y en el caso de un supositorio, la cantidad del compuesto es aproximadamente de 1 a 1000 mg por forma farmacéutica unitaria.

- 20 Además, la cantidad de dosis diaria de la medicina que tiene la forma farmacéutica descrita anteriormente no es constante y puede variarse dependiendo de los síntomas, el peso corporal, la edad, el sexo de un paciente, etc. En general, su cantidad de dosis diaria es aproximadamente de 0,05 a 5000 mg por adulto (peso corporal: 50 kg) por día, y preferentemente 0,1 a 1000 mg por adulto (peso corporal: 50 kg) por día. Dicha dosis de la medicina se administra preferentemente una vez al día, o dividida en dos veces o tres veces al día.

- 25 En un caso donde una preparación que contiene el compuesto de uracilo de la fórmula (I) o una sal del mismo se separa de una preparación que contiene el agente antitumoral A, las dos preparaciones puede administrarse simultáneamente, o se puede administrar un ingrediente en cualquier momento antes o después de que se ha administrado el otro ingrediente. Preferentemente, las dos preparaciones pueden administrarse simultáneamente, o se puede administrar un ingrediente en las 6 horas antes o después de la administración del otro ingrediente.

- 30 Debido a que el compuesto de uracilo usado en la presente invención es capaz de potenciar significativamente el efecto antitumoral del agente antitumoral A, la cantidad de dosis del agente antitumoral A puede estar disminuida en comparación con la cantidad de dosis usada comúnmente. Alternativamente, la cantidad de dosis del agente antitumoral A puede ser la misma que la cantidad de dosis comúnmente utilizada.

- 35 La relación de administración o combinación entre el potenciador del efecto antitumoral utilizado en la presente invención, o una sal del mismo y el agente antitumoral A no está particularmente limitada, siempre que la relación esté comprendida en un intervalo que puede proporcionar un efecto potenciador sobre el efecto antitumoral. El compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo se puede utilizar en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 moles, y preferentemente de aproximadamente 0,07 a 64 moles, en relación con 1 mol del agente antitumoral A. En el presente documento, la relación de administración o combinación del agente antitumoral A se puede determinar basándose en la cantidad del principio farmacéutico activo que tiene un efecto antitumoral. Por ejemplo, en el caso tegafur/gimeracilo/oteracilo potasio (TS-1), tegafur/uracilo (UFT), etc., el compuesto usado en la presente invención o una sal del mismo puede utilizarse en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 moles y preferentemente aproximadamente 0,15 a 64 moles, con respecto a 1 mol de tegafur por día. En el caso de la capecitabina, el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo puede utilizarse en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 moles, y preferentemente aproximadamente 0,07 a 8 moles, con respecto a 1 mol de capecitabina.

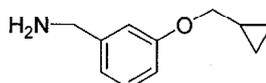
## Ejemplos

- 50 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente a Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos de prueba. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a estos ejemplos.

- 55 Ejemplo de referencia 1

Síntesis de (3-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanamina

[Fórmula 6]

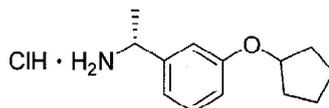


Se disolvió 3-cianofenol (12,4 g) en N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DMF; 100 ml). A la solución, se le añadieron carbonato potásico (30,5 g), yoduro potásico (1,74 g) y (clorometil)ciclopropano (10,2 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (130 ml) y después, la mezcla resultante se extrajo con tolueno (130 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como THF; 60 ml). A la solución, se le añadió gradualmente, gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como LAH) en THF (2,4 M, 68 ml) a 0 °C, y después, la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, agua (10 ml), se le añadieron gradualmente una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 10 ml) y agua (5,0 ml) a 0 °C. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol al 10 %/THF (400 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua (50 ml) y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (18,1 g) como un producto en bruto.

## Ejemplo de referencia 2

## Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etanamina

[Fórmula 7]

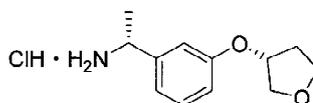


Se disolvió 3-hidroxibenzaldehído (12,2 g) en DMF (120 ml). A la solución, se le añadieron bromociclopentano (32,8 ml), carbonato potásico (27,6 g) y yoduro potásico (1,66 g) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua (120 ml) a la misma y después, la mezcla resultante se extrajo con tolueno (120 ml). La capa orgánica se lavó con agua (120 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 120 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (250 ml). A la solución, se le añadieron (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (13,3 g) y tetraisopropóxido de titanio (44,4 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió a la misma, una solución saturada de bicarbonato sódico (130 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (200 ml x 4). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió salmuera (200 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después a presión reducida. se disolvió una alícuota (1,47 g) del residuo (29,3 g) en THF (7,5 ml). A la solución, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 3,33 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (6,0 ml) a 0 °C durante 5 minutos, y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (6,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexano). El compuesto obtenido (1,09 g) se disolvió en metanol (10 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (5,0 ml x 3) para obtener el compuesto del título (845 mg).

## Ejemplo de referencia 3

## Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)fenil)etanamina

[Fórmula 8]



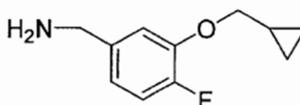
Se disolvieron 3-hidroxibenzaldehído (1,3 g), trifetilfosfina (3,6 g) y (S)-(+)-tetrahydro-3-furanol (1,2 ml) en THF (20 ml). A la solución, se le añadió gradualmente, gota a gota una solución de tolueno de azodicarboxilato de dietilo (en lo sucesivo en el presente documento denominado como DEAD) (2,2 M, 6,2 ml) a 0 °C, y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después,

se añadió a la misma acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 5,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en tolueno (6,5 ml). A la solución, se le añadieron (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (330 mg) y tetraisopropóxido de titanio (1,1 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió a la misma, una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (20 ml x 4). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió salmuera (30 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (7,5 ml). A la solución, se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 1,7 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C durante 10 minutos, y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (5,0 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 470 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (4,0 ml x 3) para obtener el compuesto del título (244 mg).

#### 20 Ejemplo de referencia 4

Síntesis de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)metanamina

[Fórmula 9]

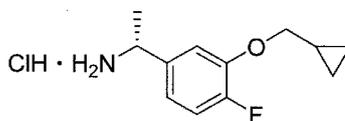


25 Se disolvió ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (15,0 g) en DMF (200 ml). A la solución, se le añadieron (clorometil)ciclopropano (18,0 ml), carbonato potásico (29,2 g) y yoduro potásico (1,6 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua (120 ml) a la misma y después, la mezcla resultante se extrajo con tolueno (120 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (65 ml). A la solución, se le añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DIBAL) (1,0 M, 130 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron gradualmente agua (10 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 10 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (100 ml x 5). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua (100 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (75 ml). A la solución, se le añadieron gota a gota difenilfosforil azida (12,9 ml) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DBU) (9,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió salmuera (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (80 ml). A la solución, se le añadió gradualmente, gota a gota una solución de LAH en THF (2,4 M, 40 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron gradualmente, gota a gota agua (5,0 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 5,0 ml) a 0 °C. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol al 10 %/THF (200 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió salmuera (100 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (10,5 g) como un producto en bruto.

#### Ejemplo de referencia 5

55 Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etanamina

[Fórmula 10]

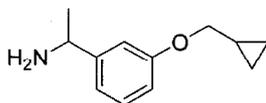


Se disolvió ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (12,0 g) en etanol (200 ml). A la solución, se le añadió ácido sulfúrico (3,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a 105 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadieron agua (100 ml) y carbonato sódico (18,0 g) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (15 ml x 2), y después, el residuo se disolvió en DMF (100 ml). A la mezcla, se le añadieron (clorometil)ciclopropano (6,9 ml), carbonato potásico (19,8 g) y yoduro potásico (1,2 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió a la misma, agua (200 ml) y después, la mezcla resultante se extrajo con tolueno (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (75 ml). A la mezcla, se le añadió gota a gota una solución de borohidruro de litio en THF (2,0 M, 54 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadió a la misma, gota a gota, a la misma temperatura, agua (200 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (250 ml). A la mezcla, se le añadió dióxido de manganeso (86 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 45 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (100 ml x 4). Después, el filtrado combinado se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (150 ml). A la solución, se le añadieron (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (8,5 g) y tetraisopropóxido de titanio (28,4 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió a la misma, una solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (200 ml x 6). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió salmuera (150 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (85 ml). A la mezcla, se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 42 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución saturada, acuosa de cloruro de amonio (100 ml) a 0 °C durante 10 minutos, y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (70 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo se co-evaporó con tolueno (40 ml x 3) para obtener el compuesto del título (9,09 g).

## Ejemplo de referencia 6

## Síntesis de 1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etanamina

[Fórmula 11]



Se disolvió 3-hidroxibenzaldehído (692 mg) en DMF (25 ml). A la solución, se le añadieron carbonato potásico (1,56 g), yoduro potásico (95 mg) y (clorometil)ciclopropano (578 µl) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (20 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con tolueno (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2,5 ml). A la mezcla, se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio en THF (1,0 M, 6,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución saturada, acuosa de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C, y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (5,0 ml). A la solución, se le añadieron gota a gota difenilfosforil azida (875 µl) y DBU (592 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó

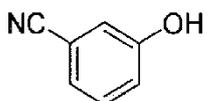
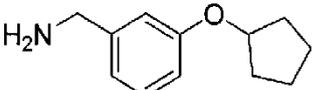
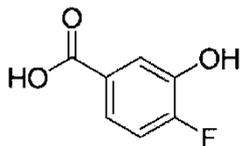
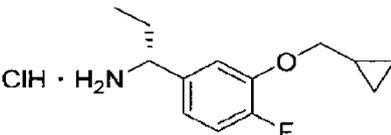
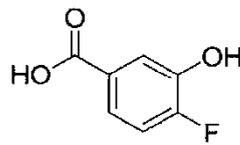
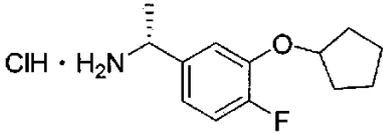
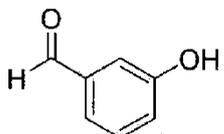
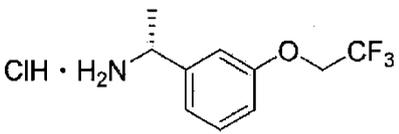
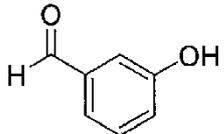
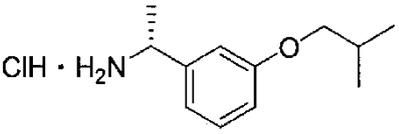
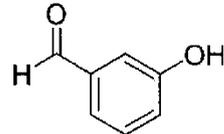
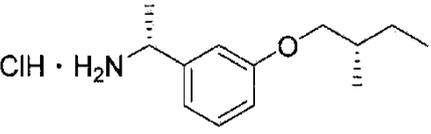
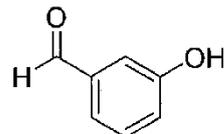
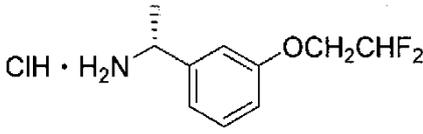
durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió salmuera (10 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (7,5 ml). A la solución, se le añadió paladio al 10 %-carbono (180 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (100 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (740 mg) como un producto en bruto.

10 Ejemplos de referencia 7 a 19

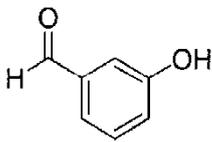
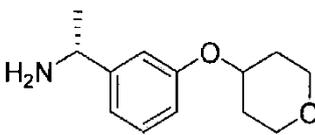
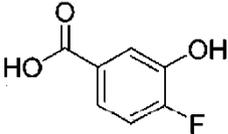
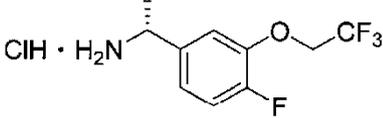
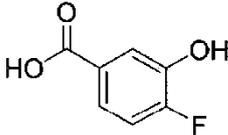
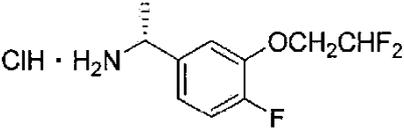
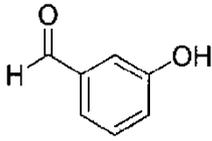
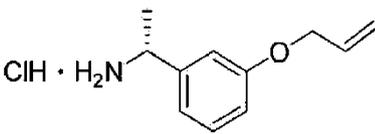
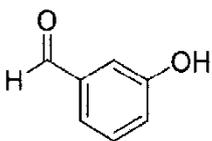
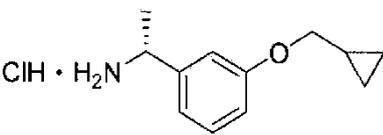
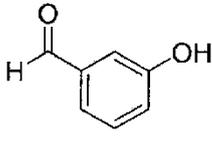
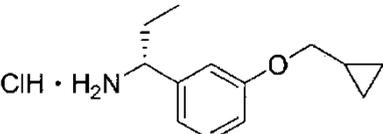
Las aminas mostradas en las siguientes tablas se sintetizaron de acuerdo con el método de cualquiera de los Ejemplos de referencia 1 a 3 y 5.

15

[Tabla 1]

Ejemplo de referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
7			1
8			5
9			5
10			2
11			2
12			2
13			2

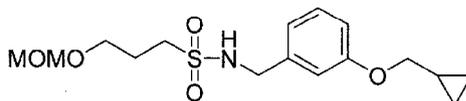
[Tabla 2]

Ejemplo de referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
14			3
15			5
16			5
17			2
18			2
19			2

Ejemplo de referencia 20

## 5 Síntesis de N-(3-(ciclopropilmetoxi)encil)-3-(metoximatoxi)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 12]



La (3-(ciclopropilmetoxi)encil)metanamina (10,0 g) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 se disolvió en diclorometano (50 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (11,9 g) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (10,6 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (100 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (50 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (100 ml). A la mezcla, se le añadieron acetato sódico (10,2 g) y yoduro sódico (18,6 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió a la misma agua (100 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de ácido clorhídrico de 5 al 10 %/metanol (100 ml) y la solución se calentó a reflujo a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la

temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 66 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (80 ml). A la solución, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (14,1 ml) y clorometil metil éter (4,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución saturada, acuosa de cloruro de amonio (50 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano) para obtener el compuesto del título (11,5 g).

10 Ejemplos de referencia 21 a 37

Los compuestos mostrados en las siguientes tablas se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 20.

15 [Tabla 3]

Ejemplo de referencia	n.º de Ejemplo de referencia de amina	Producto
21	2	
22	3	
23	4	
24	5	
25	6	
26	7	
27	8	

(continuación)

Ejemplo de referencia	n.º de Ejemplo de referencia de amina	Producto
28	9	
29	10	

[Tabla 4]

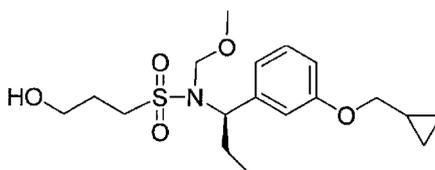
Ejemplo de referencia	n.º de Ejemplo de referencia de amina	Producto
30	11	
31	12	
32	13	
33	14	
34	15	
35	16	
36	17	
37	18	

En las tablas, MOM indica un grupo metoximetilo.

Ejemplo de referencia 38

5 Síntesis de (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)-3-hidroxi-N-(metoximetil)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 13]



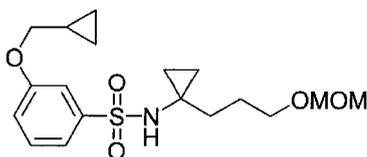
10 El clorhidrato de (R)-1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propano-1-amina (5,4 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 19 se disolvió en diclorometano (50 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (8,7 ml) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (2,9 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (50 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (50 ml). A la solución, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (22,9 ml) y clorometil metil éter (6,6 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución saturada, acuosa de cloruro de amonio (50 ml), después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada, acuosa de cloruro de amonio (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en DMF (50 ml). A la solución, se le añadieron acetato sódico (3,6 g) y yoduro sódico (6,6 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió a la misma agua (100 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40 %, 100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 66 %/hexano), para obtener el compuesto del título (4,5 g).

30

Ejemplo de referencia 39

Síntesis de 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(3-(metoximatoxi)propil)ciclopropil)bencenosulfonamida

[Fórmula 14]



35

Se disolvió clorhidrato de 1-aminociclopropanopropanol (258 mg) obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento (J. Heterocyclic Chem., 25, 1769-1772 (1988)) en agua (850 µl) y THF (3,4 ml). A la solución, se le añadieron óxido de magnesio (343 mg), trietilamina (355 µl) y cloruro de 3-benzoiloxibencenosulfonilo (504 mg) obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento (J. Pesticide Chem., 13, 107-115 (1988)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (50 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua (15 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 75 %/hexano). Se disolvió una alícuota (520 mg) del compuesto obtenido (530 mg) en diclorometano (5,0 ml). A la solución, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (847 µl) y clorometil metil éter (264 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla

45

de reacción, se le añadió una solución saturada, acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada, acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano).

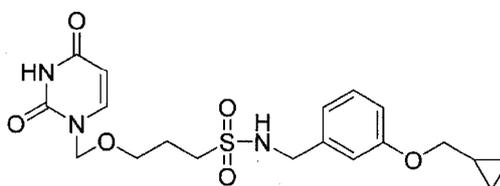
5 Se disolvió una alícuota (440 mg) del compuesto obtenido (446 mg) en una solución de metilamina en metanol (40 %, 5,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo se disolvió en DMF (9,0 ml). A la solución, se le añadieron carbonato potásico (290 mg), yoduro potásico (17 mg) y (clorometil)ciclopropano (107 µl) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml) a la misma, y la mezcla

10 resultante con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano) para obtener el compuesto del título (312 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

## 15 EJEMPLO 1

Síntesis de N-(3-(ciclopropilmetoxi)encil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 15]



20 La N-(3-(ciclopropilmetoxi)encil)-3-(metoximatoxi)propano-1-sulfonamida (6,8 g) obtenida en el Ejemplo de referencia 20 se disolvió en diclorometano (20 ml). A la solución, se le añadió una solución de tricloruro de boro (en lo sucesivo en el presente documento denominado como BCl<sub>3</sub>) en diclorometano (1,0 M, 6,7 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el

25 residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (en lo sucesivo en el presente documento denominado como DCE, 25 ml).

Se disolvió 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina (7,1 g) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) en DCE (150 ml). A la solución, se le añadieron la solución de DCE (25 ml) del residuo anterior y yodo (180 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 95 °C durante 3,5 horas. La mezcla de

30 reacción se enfrió a temperatura ambiente, después, se añadieron a la misma agua (350 ml) y una solución saturada, acuosa de tiosulfato sódico (10 ml), y después, la mezcla resultante se extrajo con metanol al 10 %/cloroformo (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 42 %) en

35 forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,30-0,39 (2H, m), 0,57-0,68 (2H, m), 1,20-1,31 (1H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 3,0 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,57-3,64 (2H, m), 3,81 (2H, d, J=6,9 Hz), 4,25 (2H, d, J=6,1 Hz), 4,89 (1H, s a), 5,09 (2H, s), 5,75 (1H, dd, J=7,9, 1,8 Hz), 6,76-6,90 (3H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 8,90 (1H, s a)

## 40 Ejemplo 2 a Ejemplo 18

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 a partir de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de referencia 21 a 37, respectivamente. Los resultados se muestran en las siguientes

45 tablas.

## EJEMPLO 2

(R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 3

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

50

## EJEMPLO 4

N-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorobencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 5

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

55

## EJEMPLO 6

N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 7

N-(3-(ciclopentiloxi)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 8

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 9

(R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 10

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 11

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-isobutoxifenil)etil)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 12

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((S)-2-metilbutoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 13

(R)-N-(1-(3-(2,2-difluoroetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 14

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 15

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

## EJEMPLO 16

(R)-N-(1-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

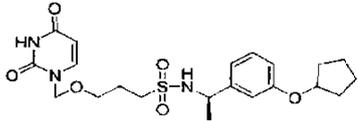
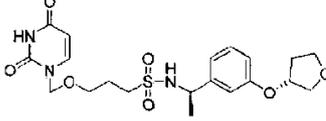
## EJEMPLO 17

(R)-N-(1-(3-(aliloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

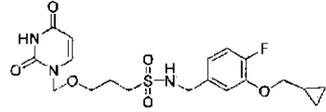
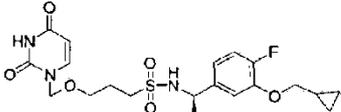
## EJEMPLO 18

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

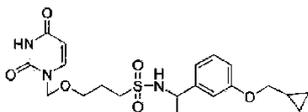
[Tabla 5]

Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
2	21		44	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,56-1,98 (10H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,80-2,91 (1H, m), 3,42-3,60 (2H, m), 4,51-4,63 (2H, m), 4,74-4,89 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,76 (1H, dd, J = 7,8, 2,2 Hz), 6,77-6,89 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 8,31 (1H, s a) Espuma
3	22		41	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,85-1,92 (2H, m), 2,10-2,29 (2H, m), 2,68-2,88 (2H, m), 3,43-3,56 (2H, m), 3,89-4,04 (4H, m), 4,53-4,61 (1H, m), 4,92-4,96 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,12 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-6,92 (3H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 9,11 (1H, s a) Espuma

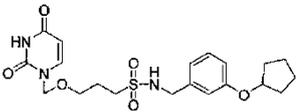
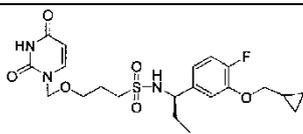
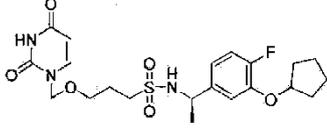
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
4	23		27	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,31-0,40 (2H, m), 0,55-0,69 (2H, m), 1,19-1,36 (1H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,62 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,87 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,09 (2H, s), 5,28-5,39 (1H, m), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,77-7,09 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,51 (1H, s a) Espuma
5	24		46	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,31-0,38 (2H, m), 0,59-0,69 (2H, m), 1,20-1,38 (1H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,80-1,98 (2H, m), 2,51-2,88 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,88 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,51-4,62 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,14 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 1,6 Hz), 6,85-7,11 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,12 (1H, s a) Espuma

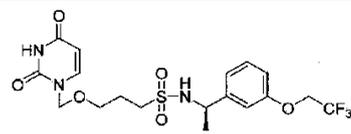
[Tabla 6]

Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
6	25		52	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,31-0,38 (2H, m), 0,59-0,67 (2H, m), 1,19- 1,30 (1H, m), 1,52 (2H, d, J = 6,8 Hz), 1,78-2,00 (2H, m), 2,63-2,94 (2H, m), 3,44-3,59 (2H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,51-4,62 (1H, m), 4,84-4,91 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,14 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,85-7,05 (3H, m), 7,20- 7,30 (2H, m), 8,69 (1H, s a) Espuma

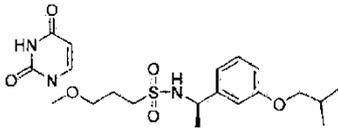
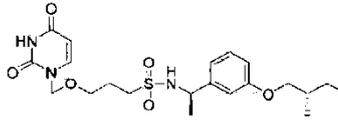
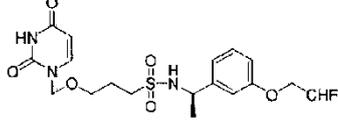
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
7	26		38	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,68-1,97 (8H, m), 1,98-2,16 (2H, m), 2,92-3,08 (2H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 4,25 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,74-4,79 (2H, m), 5,01 (2H, s), 5,76 (1H, dd, J = 7,9, 2,1 Hz), 6,78-6,90 (3H, m), 7,19-7,29 (2H, m), 8,66 (1H, s a) Espuma
8	27		44	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,32-0,39 (2H, m), 0,63-0,71 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,38 (1H, m), 1,71-1,99 (4H, m), 2,53-2,89 (2H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,21-4,38 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,12 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 7,9, 2,0 Hz), 6,75-7,09 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,97 (1H, s a) Espuma
9	28		40	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,61-1,70 (2H, m), 1,76- 2,00 (8H, m), 2,65-2,90 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,52-4,61 (1H, m), 4,77- 4,85 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,06-5,11 (1H, m), 5,77 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,92-7,04 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,04 (1H, s a) Espuma

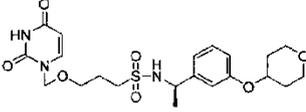
[Tabla 7]

Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
10	29		46	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,69-1,80 (2H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 2,72-2,88 (1H, m), 3,31-3,46 (2H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 4,69-4,79 (2H, m), 4,99 (2H, s), 5,60 (1H, dd, J = 8,1, 0,8 Hz), 6,91-7,08 (3H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,1, 0,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,3 (1H, s a) Espuma

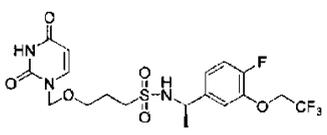
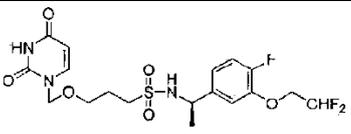
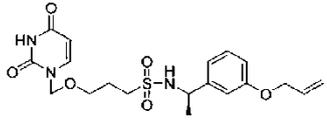
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
11	30		54	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,01 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,82-1,96 (2H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 2,65-2,90 (2H, m), 3,48-3,59 (2H, m), 3,71 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,50-4,57 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,50 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,79-6,90 (3H, m), 7,17-7,29 (2H, m), 8,90 (1H, s a)
				Espuma
12	31		48	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,54-1,62 (2H, m), 1,80-1,93 (3H, m), 2,67-2,88 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 3,71-3,88 (2H, m), 4,53-4,62 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,06 (1H, s a), 5,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,79-6,92 (3H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 9,09 (1H, s a)
				Espuma
13	32		40	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,61-1,84 (2H, m), 2,53-2,67 (1H, m), 2,71-2,90 (1H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 4,23-4,46 (3H, m), 4,99 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39 (1H, tt, J = 54,6, 3,5 Hz), 6,86-7,03 (3H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,3 (1H, s a)
				Espuma

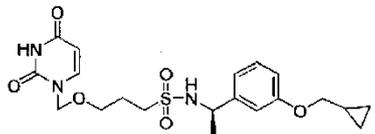
[Tabla 8]

Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
14	33		20	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,71-2,10 (6H, m), 2,64-2,91 (2H, m), 3,51-3,66 (4H, m), 3,92-4,05 (2H, m), 4,48-4,59 (2H, m), 5,06 (2H, s), 5,16 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,81-6,92 (3H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 9,22 (1H, s a)
				Espuma

(continuación)

Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
15	34		48	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,69-1,80 (2H, m), 2,56-2,90 (2H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 4,37-4,48 (1H, m), 4,74-4,89 (2H, m), 5,00 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,32 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,3 (1H, s a) Espuma
16	35		45	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,61-1,84 (2H, m), 2,67-2,90 (2H, m), 3,42 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,31-4,48 (3H, m), 5,00 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,42 (1H, tt, J = 54, 3,5 Hz), 6,98-7,04 (1H, m), 7,16-7,31 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,3 (1H, s a) Espuma
17	36		35	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,67-1,77 (2H, m), 2,49-2,60 (1H, m), 2,75-2,95 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 4,52-4,55 (2H, m), 4,97 (2H, s), 5,24 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,38 (1H, d, J = 16,7 Hz), 5,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,95-6,08 (1H, m), 6,78-6,96 (3H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,3 (1H, s a) Espuma

[Tabla 9]

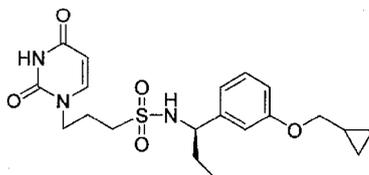
Ejemplo	Ejemplo de referencia n.º	Producto	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)
18	37		40	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,31-0,38 (2H, m), 0,59-0,67 (2H, m), 1,19-1,30 (1H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,78-2,00 (2H, m), 2,51-2,88 (2H, m), 3,44-3,59 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,51-4,62 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,14 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85-6,99 (3H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 9,12 (1H, s a) Espuma

## EJEMPLO 19

Síntesis de (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

5

[Fórmula 16]



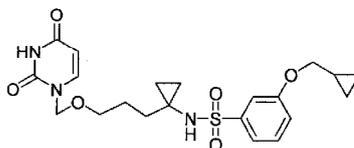
La (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)-3-hidroxi-N-(metoximetil)propano-1-sulfonamida (4,5 g) obtenida en el Ejemplo de referencia 38 se disolvió en THF (70 ml). A la solución, se le añadieron trifenilfosfina (4,48 g) y 3-benzoilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (3,6 g) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Med. Chem., 50, 6032-6038 (2007)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió gradualmente, gota a gota una solución de DEAD en tolueno (2,2 M, 7,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70 %/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40 %, 80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %). El compuesto obtenido se disolvió en dioxano (25 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (40 ml) a 0 °C, y después, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %) para obtener el compuesto del título (2,0 g, rendimiento: 39 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,35-0,38 (2H, m), 0,62-0,70 (2H, m), 0,90 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,22-1,32 (1H, m), 1,75-2,01 (4H, m), 2,53-2,64 (2H, m), 3,57-3,79 (2H, m), 3,80 (2H, d, J=6,8 Hz), 4,26-4,32 (1H, m), 4,80 (1H, s a), 5,65 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,82 (2H, d, J=7,0 Hz), 7,10 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 9,11 (1H, s a)

Compuesto comparativo 1

Síntesis de 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propil)ciclopropil)bencenosulfonamida

[Fórmula 17]



La 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(3-(metoximatoxi)propil)ciclopropil)bencenosulfonamida (308 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 39 en diclorometano (1,0 ml). A la solución, se añadió gradualmente una solución de BCl<sub>3</sub> en diclorometano (1,0 M, 300 μl) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo se disolvió en DCE (8,0 ml). A la mezcla, se le añadieron 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina (319 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) y yodo (8,0 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 93 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió a la misma, una solución saturada, acuosa de bisulfito sódico (5,0 ml) y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 90 %/hexano) para obtener el compuesto del título (210 mg, rendimiento: 56 %) en forma de una goma de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0,30-0,37 (4H, m), 0,50-0,60 (4H, m), 1,18-1,24 (3H, m), 1,46-1,52 (2H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 3,85 (2H, d, J=6,9 Hz), 4,97 (2H, s), 5,59 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 7,40-7,46

(1H, m), 7,61 (1H, d, J=7,9 Hz), 8,04 (1H, s a), 11,30 (1H, s a)

Ejemplo de ensayo 1 (Efecto inhibidor de la dUTPasa humana)

- 5 Se determinó la actividad inhibidora de estos compuestos utilizados en la presente invención contra la dUTPasa humana midiendo la producción del monofosfato de [5-<sup>3</sup>H]desoxiuridina (denominado a partir de ahora en el presente documento [5-<sup>3</sup>H]dUMP) a partir del trifosfato de [5-<sup>3</sup>H]desoxiuridina denominado a partir de ahora en el presente documento [5-<sup>3</sup>H]dUTP) de acuerdo con el método que se muestra a continuación.
- 10 Específicamente, 0,2 ml en total de una solución que contenía 0,02 ml de dUTP 1 μM (incluyendo 588 Bq/ml de [5-<sup>3</sup>H]dUTP), 0,05 ml de una solución tampón de Tris 0,2 M (pH 7,4), 0,05 ml de cloruro de magnesio 16 mM, 0,02 ml de 2-mercaptoetanol 20 mM, 0,02 ml de una solución acuosa de albúmina al 1 % derivada de suero de feto de bovino, 0,02 ml de concentraciones variables de soluciones del compuesto de ensayo o agua pura como un control, y 0,02 ml de una solución de dUTPasa humana, que se expresa en *E. coli* y a continuación se purifica, se incubó a 37 °C durante 15 minutos. Después de la incubación, la solución se calentó a 100 °C durante 1 minuto para finalizar la reacción, seguido por centrifugación a 15000 rpm durante 2 minutos. Se analizó una alícuota (150 μl) del sobrenadante obtenido mediante centrifugación usando una columna Atlantis dC18 (fabricada por Waters Corp., 4,6x250 mm) y un cromatógrafo líquido de alto rendimiento (fabricado por Shimadzu Corp., Prominence). Las muestras se analizaron a un caudal de 0,8 ml/min durante 30 minutos en un gradiente 4:6 de una solución A mixta (dihidrogenofosfato de potasio 10 mM (pH 6.7), tetrabutilamonio 10 mM, y metanol al 0,25 %) y una solución B (dihidrogenofosfato de potasio 50 mM (pH 6.7), tetrabutilamonio 5,6 mM, y metanol al 30 %) al 100 % de solución B. el eluato se mezcló con un reactivo de centelleo (fabricado por PerkinElmer Co., Ltd., Ultima-Flo AP) a una relación 1:2, y se detectó la radioactividad de [5-<sup>3</sup>H]dUMP (RT 10,2 min) mediante un equipo Radiomatic Flow Scintillation Analyzer (fabricado PerkinElmer Co., Ltd., 525TR).
- 25 Se determinó la actividad inhibidora del compuesto de ensayo de acuerdo con la fórmula que se muestra a continuación. se muestra una concentración a la cual la solución de ensayo inhibe el 50 % de producción de [5-<sup>3</sup>H]dUMP por la dUTPasa como la CI<sub>50</sub> (μM) en las Tablas 10.

30 [Número 1]  
*Tasa inhibidora (%) =*

$$\left[ 1 - \frac{\text{Cantidad de [5-}^3\text{H]dUMP en presencia de la solución de ensayo (dpm)}}{\text{preparada a partir de [5-}^3\text{H]dUMP como control (dpm)}} \right] \times 100$$

En la siguiente tabla se muestra la actividad inhibidora de la dUTPasa humana.

35 [Tabla 10]

Compuesto N.º	CI <sub>50</sub> ( μM)	Compuesto N.º	CI <sub>50</sub> ( μM)
Compuesto 1	0,33	Compuesto 11	0,31
Compuesto 2	0,06	Compuesto 12	0,72
Compuesto 3	0,46	Compuesto 13	0,14
Compuesto 4	0,64	Compuesto 14	0,21
Compuesto 5	0,09	Compuesto 15	0,23
Compuesto 6	0,49	Compuesto 16	0,11
Compuesto 7	0,27	Compuesto 17	0,74
Compuesto 8	0,03	Compuesto 18	0,05
Compuesto 9	0,04	Compuesto 19	0,61
Compuesto 10	0,23	Compuesto comparativo 1	0,13

Ejemplo de ensayo 2 (Actividad potenciadora de los compuestos utilizados en la presente invención para el efecto antitumoral de TS-1)

- 40 Se trasplantó una línea de células MX-1 de cáncer de mama humano en el lado derecho del tórax de ratones BALB/cA Jcl-nu macho de 5 a 6 semanas de edad. Después del trasplante, se midieron el eje mayor (mm) y el eje menor (mm) del tumor, y se estimó el volumen tumoral (VT) mediante cálculo. Usando el programa de separación de grupo MISTAT, a continuación se dividieron los ratones en grupos individuales de tal manera que el VT promedio de cada grupo es para ser igual. La fecha en la que los ratones se dividieron en los grupos (n = 5) se definió como día

0.

Se preparó una solución de ensayo de tegafur/gimeracilo/oteracilo potasio (TS-1, fabricada por Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.) grupo de administración individual, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 % dimetilacetamida al 2,5 % Tween 80 al 2,5 %, y Cremophor al 10 % como concentraciones finales, proporcionada a 8,3 mg/kg/día. La dosis de TS-1 se representó por la cantidad de tegafur (FT).

Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración combinada (TS-1 + el compuesto usado en la presente invención) de la misma manera que en la solución de ensayo anteriormente mencionada para el grupo de administración individual TS-1, específicamente, 200 mg/kg/día de fármaco de ensayo + TS-1 (8,3 mg/kg/día) en el caso de los Compuestos 6, 4, 7 y 8, 100 mg/kg/día de fármaco de ensayo + TS-1 (8,3 mg/kg/día) en el caso de los compuestos 19, 9, 2 y 1, y 200 mg/kg/día de fármaco de ensayo + TS-1 (8,3 mg/kg/día) en el caso del Compuesto comparativo 1.

Cada solución de ensayo se administró por vía oral a un ratón en un volumen de solución de 10 ml/kg cada día durante 14 días desde el día 1.

Se midió el VT en el día 15, y se calculó el volumen relativo del tumor (VRT). A continuación, Se calculó T/C (%) de acuerdo con la fórmula descrita a continuación, y se evaluó el efecto antitumoral. En la Figura 1 se muestran los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual TS-1.

$$VT(mm^3) = (\text{eje mayor} \times \text{eje menor}^2) / 2$$

T/C (%) = (valor del VRT promedio del grupo de administración de la solución de ensayo) / (valor del VRT promedio del grupo de control) x 100

Ejemplo de ensayo 3 (Actividad potenciadora de los compuestos utilizados en la presente invención para el efecto antitumoral de TS-1)

Una línea de células MX-1 de cáncer de mama humano se trasplantó en el lado derecho del tórax de cada uno de los ratones BALB/cA Jcl-nu macho de 5 a 6 semanas de edad, y se usó de esta manera como el Ejemplo de ensayo 2.

Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración individual TS-1, en el que se representó la dosis de TS-1 (10 mg/kg/día) mediante la cantidad de FT. Se prepararon las soluciones de ensayo para el grupo de administración combinada (TS-1 + el compuesto usado en la presente invención), de tal manera que consista en 300 mg/kg/día de los Compuestos (5, 14, 3, 15, 16 y 17) + TS-1 (10 mg/kg/día), y se evaluó la actividad potenciada de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 2. En la Figura 2 se muestran los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual TS-1.

Ejemplo de ensayo 4 (Actividad potenciadora de los compuestos utilizados en la presente invención para el efecto antitumoral de 5-FU)

Se trasplantó una línea de células OVCAR-3 de cáncer de ovario en el lado derecho del tórax de cada uno de los ratones BALB/cA Jcl-nu macho de 5 a 6 semanas de edad y se usó de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2.

Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración 5-FU se preparó disolviendo 5-FU en Meylon al 7 % (pH 9,0) y se ajustó la dosis de 5-FU a 15 mg/kg/día. Se preparó una solución de ensayo que contenía el compuesto usado en la presente invención mediante la suspensión en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 % y se ajustó el presente compuesto a 300 mg/kg/día.

En el caso del grupo de administración individual 5-FU, La solución de ensayo se administró por vía subcutánea de forma continua durante 14 días desde el día 1, usando una minibomba osmótica alzet modelo 2002 (caudal: 0,5 µl/h). En el caso del grupo de administración combinada (5-FU + el compuesto usado en la presente invención), 5-FU se administró por vía subcutánea de forma continua durante 14 días desde el día 1, usando una minibomba osmótica alzet modelo 2002 (caudal: 0,5 µl/h), y la solución de ensayo que contenía en compuesto usado en la presente invención se administró por vía oral a cada ratón a 10 ml/kg por volumen de solución cada día. Se evaluó la actividad potenciadora de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2. En la Figura 3 se muestran los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual 5-FU.

Ejemplo de ensayo 5 (Actividad potenciadora de los compuestos usados en la presente invención para el efecto antitumoral de la capecitabina)

Se trasplantó una línea de células MX-1 de cáncer de mama humano en el lado derecho del tórax de cada uno de los ratones BALB/cA Jcl-nu macho de 5 a 6 semanas de edad, y se usó de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2.

5 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración individual de la capecitabina suspendiendo capecitabina en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 % y se ajustó la dosis de la capecitabina a 270 mg/kg/día. Se preparó una solución de ensayo que contenía capecitabina y el compuesto usado en la presente invención suspendiendo los dos compuestos en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 % y se ajustaron las dosis de los dos  
10 compuestos a 300 mg/kg/día del compuesto usado en la presente invención y 270 mg/kg/día de capecitabina. Se evaluó la actividad potenciadora de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2. En la Figura 4 se muestran los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual de la capecitabina.

15 Ejemplo de ensayo 6 (Activación potenciadora de los compuestos usados en la presente invención para el efecto antitumoral de FdUrd)

20 Se trasplantó una línea de células MX-1 de cáncer de mama humano en el lado derecho del tórax de cada uno de los ratones BALB/cA Jcl-nu macho de 5 a 6 semanas de edad, y se usó de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2.

25 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración individual de la 5-fluoro-2'-desoxiuridina (FdUrd) disolviendo FdUrd en una solución salina y se ajustó la dosis del FdUrd a 250 mg/kg/día. Se preparó una solución de ensayo que contenía el compuesto usado en la presente invención suspendiendo el presente compuesto en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 % y se ajustó la dosis del presente compuesto a 300 mg/kg/día.

30 En el caso del grupo de administración individual de FdUrd, se administró por vía intravenosa la solución de ensayo durante 3 días desde el día 1. En el caso del grupo de administración combinada (FdUrd + el compuesto usado en la presente invención), Se administró por vía intravenosa FdUrd durante 3 días desde el día 1, y la solución de ensayo que contenía el compuesto usado en la presente invención se administró por vía oral a cada ratón a una dosis de  
35 10 ml/kg cada día durante 3 días desde el día 1. En el día 15, Se evaluó la actividad potenciadora de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2. En la Figura 4 se muestran los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual de FdUrd.

Ejemplo de ensayo 7 (Actividad potenciadora de los compuestos usados en la presente invención para el efecto antitumoral de pemetrexed)

40 Se trasplantó una línea de células MX-1 de cáncer de mama humano en el lado derecho del tórax de cada uno de los ratones BALB/cA Jcl-nu macho de 5 a 6 semanas de edad, y se usó de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2.

45 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración individual de pemetrexed disolviendo pemetrexed en una solución salina y se ajustó la dosis de pemetrexed a 25 mg/kg/día. Se preparó una solución de ensayo que contenía el compuesto usado en la presente invención suspendiendo el presente compuesto en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 % y se ajustó la dosis del presente compuesto a 300 mg/kg/día.

50 Con respecto al grupo de administración individual de pemetrexed, se administró la solución de ensayo por vía intravenosa en el día 1 y el día 8. Con respecto al grupo de administración combinada (pemetrexed + el compuesto usado en la presente invención), pemetrexed se administró por vía intravenosa en el día 1 y el día 8, y la solución de ensayo que contenía el compuesto utilizado en la presente invención se administró por vía oral a cada ratón a un volumen de 10 ml/kg de la solución cada día durante 14 días desde el día 1. Se evaluó la actividad potenciadora de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2. En la Figura 4 se muestran los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración  
55 individual de pemetrexed.

Ejemplo de ensayo 8 (Actividad potenciadora de los compuestos usados en la presente invención para el efecto antitumoral de UFT)

60 Se trasplantó una línea de células MX-1 de cáncer de mama humano en el lado derecho del tórax de cada uno de las ratas F344N Jcl-nu macho de 5 a 6 semanas de edad, y se usó de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2.

65 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración individual del tegafur/uracilo (UFT, fabricada por Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.) suspendiendo UFT en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 %, la dosis de UFT era de 30 mg/kg/día, que se representó por la cantidad de FT. Se preparó una solución de ensayo mezclada que contenía

UFT y el compuesto usado en la presente invención suspendiendo los dos compuestos en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 % y se ajustó la dosis de los dos compuestos a 300 mg/kg/día del compuesto usado en la presente invención y 30 mg/kg/día de UFT.

- 5 Con respecto al grupo de administración individual de UFT, se administró por vía oral la solución de ensayo cada día durante 21 días desde el día 1. Con respecto también al grupo de administración combinada (UFT + el compuesto usado en la presente invención), se administró por vía oral la solución de ensayo cada día durante 21 días desde el día 1. En el día 22, Se evaluó la actividad potenciadora de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2. En la Figura 4 se muestran los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual de UFT.

Ejemplo de ensayo 9 (Toxicidad y eficacia del compuesto usado en la presente invención)

- 15 A fin de evaluar la seguridad del uso combinado del agente antitumoral con el compuesto usado en la presente invención, se evaluaron la toxicidad y el efecto antitumoral cuando se usó una dosis alta del compuesto utilizado en la presente invención en combinación con el agente antitumoral.

20 se trasplantaron una línea de células SC-6 de cáncer de estómago, una línea de células LS174T de cáncer de colon humano, y una línea de células CFPAC-1 de cáncer de páncreas humano en el lado derecho del tórax de ratones BALB/cA Jcl-nu macho de 5 a 6 semanas de edad. Tras el trasplante de cada tumor, se midieron el eje mayor (mm) y el eje menor (mm) del tumor, y se estimó el volumen tumoral (VT) mediante cálculo. Usando el programa MiSTAT, a continuación se dividieron los ratones en grupos individuales para ajustar el VT promedio de cada grupo para ser igual. La fecha en la cual los ratones se dividieron en el grupo (n = 5) se definió como día 0.

- 25 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración individual TS-1 usando hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 %, y se ajustó la dosis de TS-1 a 10 mg/kg/día como la cantidad de FT.

30 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración combinada (TS-1 + el compuesto usado en la presente invención) de la misma manera que para la solución de ensayo para el grupo de administración TS-1 individual, de tal manera que consistió en el compuesto usado en la presente invención (600 mg/kg/día) + TS-1 (10 mg/kg/día).

35 La solución de ensayo se administró por vía oral a cada ratón en un volumen de solución de 10 ml/kg cada día durante 14 días desde el día 1.

En la toxicidad, se midió el cambio de peso corporal en el tiempo. Se calculó la tasa de cambio de peso corporal promedio [cambio de peso corporal, BWC (%)] en el día 15 al día 0 de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$BWC (\%) = [(BW \text{ en el Día } 15) - (BW \text{ en el Día } 0)] / (BW \text{ en el Día } 0) \times 100$$

40 En el caso del efecto antitumoral, se midió el VT, se calculó un volumen relativo del tumor (VRT) en el día 0, y se evaluó el efecto antitumoral. en las Figuras 5 a 7 se muestran los resultados. En las figuras, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual TS-1.

$$45 \quad VT(mm^3) = (\text{eje mayor} \times \text{eje menor}^2) / 2$$

T/C (%) = (valor del VRT promedio del grupo de administración de la solución de ensayo) / (valor del VRT promedio del grupo de control) x 100

- 50 Como se muestra en la Figura 1 a la Figura 4, el compuesto de uracilo de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad significativamente potenciadora sobre los efectos antitumorales de los agentes antitumorales, en particular, los antimetabolitos. Por otra parte, como se muestra en la Tabla 10, aunque el Compuesto comparativo 1 tiene una fuerte actividad inhibidora de la dUTPasa, no se observó actividad potenciadora. Además, como se muestra en la Figura 5 a la Figura 7, la pérdida de peso corporal en el caso del uso combinado del compuesto de uracilo de la fórmula (I) o una sal del mismo con un agente antitumoral no fue diferente de la de en el caso de la administración individual del agente antitumoral, y por tanto, se encontró que el compuesto de uracilo de la fórmula (I) o una sal del mismo podría potenciar el efecto antitumoral del agente antitumoral sin toxicidad.

60 Ejemplo de ensayo 10 (Estudio 1 con respecto a la relación molar de los compuestos combinados necesaria para potenciar los efectos antitumorales)

Se evaluó la relación de combinación entre el compuesto utilizado en la presente invención y el TS-1 necesario para conseguir un efecto potenciador del efecto antitumoral, cuando los dos compuestos se usan en combinación.

- 65 Se trasplantó una línea de células MX-1 de cáncer de mama humano en el lado derecho del tórax de cada uno de los ratones BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad. Tras el trasplante del tumor, se midieron el eje mayor (mm) y

el eje menor (mm) del tumor, y se calculó el volumen tumoral (VT). Usando el programa MiSTAT, a continuación se dividieron los ratones en grupos individuales para ajustar el VT promedio de cada grupo para ser igual. La fecha a la cual los ratones se dividieron en el grupo individual (n = 7) se definió como día 0.

5 La dosis de TS-1 en una solución de ensayo para el grupo de administración individual de TS-1 se ajustó a 8,3 mg/kg/día que se representó por la cantidad de FT. Se ajustó la dosis del Compuesto 2 en una solución de ensayo para el grupo de administración individual del Compuesto 2 a 1200 mg/kg/día. Se prepararon estas soluciones de ensayo utilizando hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 %.

10 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración combinada (TS-1 + el compuesto usado en la presente invención) de la misma manera que en la solución de ensayo anteriormente mencionada para el grupo de administración individual TS-1, de tal manera que consistió en el compuesto usado en la presente invención (1200, 600, 300 o 150 mg/kg/día) + TS-1 (8.3 mg/kg/día).

15 Se administró por vía oral cada solución de ensayo a cada ratón a un volumen de solución 10 ml/kg cada día durante 14 días desde el día 1 y se evaluó la actividad potenciadora de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2. En la Figura 8 se muestran los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual TS-1.

20 Ejemplo de ensayo 11 (Estudio 2 con respecto a la relación molar de los compuestos combinados necesaria para potenciar los efectos antitumorales)

Se evaluó en ratas la relación de combinación entre el compuesto usado en la presente invención y el TS-1 necesario para conseguir un efecto potenciador del efecto antitumoral, cuando los dos compuestos se usan en combinación.

30 Se trasplantó una línea de células MX-1 de cáncer de mama humano en el lado derecho del tórax de ratas F344N Jcl-nu macho de 5 a 6 semanas de edad. Después del trasplante, se midieron el eje mayor (mm) y el eje menor (mm) del tumor, y se calculó el volumen tumoral (VT). Usando el programa MiSTAT, a continuación se dividieron las ratas en grupos individuales para ajustar el VT promedio de cada grupo para ser igual. La fecha a la cual los ratones se dividieron en el grupo individual (n = 5 o 6) se definió como día 0.

35 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración individual TS-1, usando hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 %, en el que la dosis de TS-1 se ajustó a 18 mg/kg/día como la cantidad de FT.

40 Se preparó una solución de ensayo que contenía el grupo de administración combinada (TS-1 + el compuesto utilizado en la presente invención) de la misma manera que para la solución de ensayo anteriormente mencionada para el grupo de administración individual de TS-1, de tal manera que consistió en el compuesto utilizado en la presente invención (100, 50, 25, 12.5 o 6,25 mg/kg/día) + TS-1 (18 mg/kg/día).

Se administró por vía oral cada solución de ensayo a cada rata en un volumen de solución de 10 ml/kg cada día durante 28 días desde el día 1 y se midió el VT en el día 29. Se evaluó la actividad potenciadora de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2. En la Figura 9 se muestran los resultados.

45 En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual TS-1.

50 Ejemplo de ensayo 12 (Estudio 3 con respecto a la relación molar de los compuestos combinados necesaria para potenciar los efectos antitumorales)

Se evaluó en ratones la relación de combinación entre el compuesto utilizado en la presente invención y la capecitabina necesaria para conseguir un efecto potenciador del efecto antitumoral, cuando los dos compuestos se usan en combinación.

55 Se trasplantó una línea de células MX-1 de cáncer de mama humano en el lado derecho del tórax de cada uno de los ratones BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad. Después del trasplante, se midieron el eje mayor (mm) y el eje menor (mm) del tumor, y se calculó el volumen tumoral (VT). Usando el programa MiSTAT, a continuación se dividieron los ratones en grupos individuales para ajustar el VT promedio de cada grupo para ser igual. La fecha a la cual los ratones se dividieron en el grupo individual (n = 5) se definió como día 0.

60 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración individual de la capecitabina usando hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 % para ajustar la dosis e capecitabina a 160, 359 u 809 mg/kg/día.

65 Se preparó una solución de ensayo para el grupo de administración combinada (capecitabina + el compuesto usado en la presente invención) de la misma manera que para la solución de ensayo anteriormente mencionada para el grupo de administración individual de la capecitabina, de tal manera que consiste en el compuesto usado en la

presente invención (75, 300, 600, 1200 o 1600 mg/kg/día) + capecitabina (160, 359 u 809 mg/kg/día), como se muestra en la combinación en la figura.

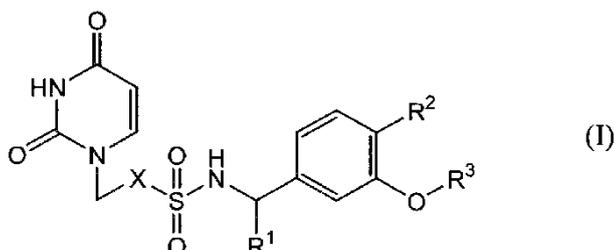
5 Se administró por vía oral cada solución de ensayo a cada ratón en un volumen de solución de 10 ml/kg cada día durante 14 días desde el día 1 y se evaluó la actividad potenciadora de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2. En la Figura 10 se muestran los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de administración individual de la capecitabina correspondiente.

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación para su uso en un método de tratamiento de tumores, comprendiendo la combinación

- 5 (A) un agente antitumoral, y  
(B) un potenciador del efecto antitumoral,

en la que el potenciador del efecto antitumoral comprende, como un principio activo que muestra una actividad potenciadora para un efecto antitumoral del agente antitumoral combinado (A), un compuesto de uracilo representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

- 15 X representa un grupo alquileo C<sub>1-5</sub> y uno de los grupos metileno que constituyen el grupo alquileo se reemplaza opcionalmente con un átomo de oxígeno;  
R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y  
20 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo heterocíclico saturado.

2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el potenciador del efecto antitumoral comprende, como principio activo, un compuesto de uracilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en la fórmula general (I),

- 25 X representa un grupo etileno o un grupo -O-alquileo C<sub>1-4</sub>;  
R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

3. La combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el potenciador del efecto antitumoral comprende, como principio activo, un compuesto de uracilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en la fórmula general (I),

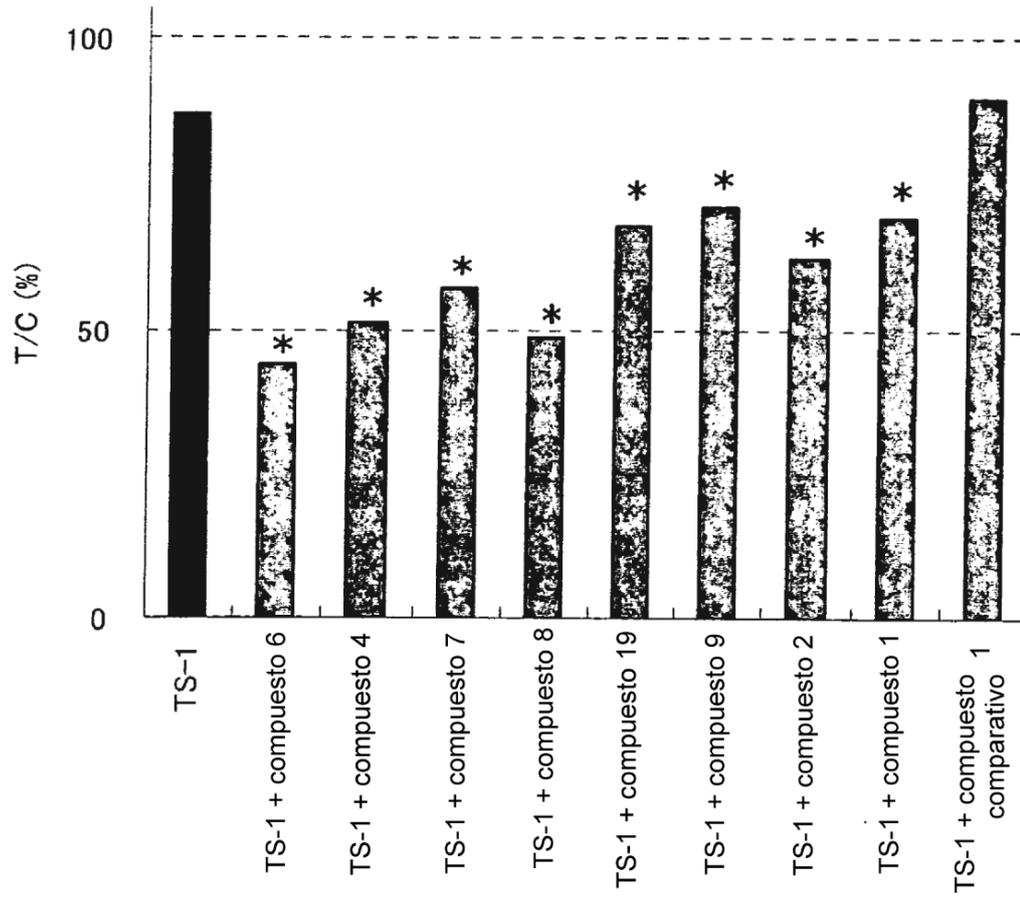
- 35 X representa un grupo etileno o un grupo -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;  
R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y  
R<sup>3</sup> representa un grupo isobutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo alilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo tetrahidrofurilo o un grupo tetrahidropirilo.

4. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el potenciador del efecto antitumoral comprende, como principio activo, un compuesto de uracilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el siguiente grupo:

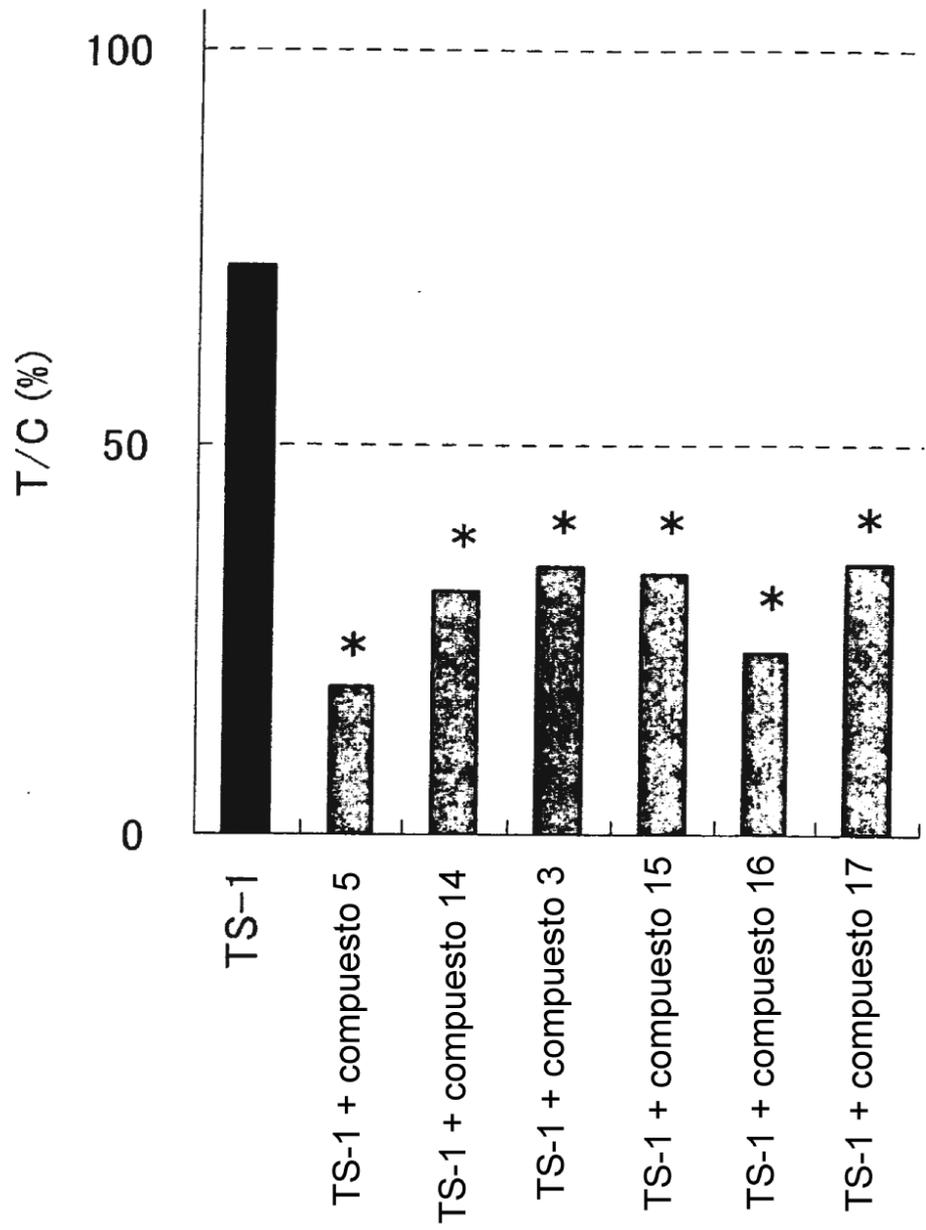
- 45 - N-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida  
- (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida  
- 3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida  
50 - N-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorobencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida  
- (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida  
- N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida  
- N-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida  
55 - (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida  
- (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida
  - (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-isobutoxifenil)etil)propano-1-sulfonamida
  - 5 - 3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((S)-2-metilbutoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida
  - (R)-N-(1-(3-(2,2-difluoroetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida
  - (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida
  - (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida
  - 10 - s(R)-N-(1-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida
  - (R)-N-(1-(3-(aliloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida
  - (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida
  - 15 - (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida.
5. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antitumor es un antimetabolito.
6. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antitumor es cualquiera de 5-fluorouracilo (5-FU), tegafur/gimeracil/oteracil potasio (TS-1), tegafur/uracilo (UFT), capecitabina, 5-fluoro-2'-deoxiuridina (FdUrd) y pemetrexed.
7. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula general (I),
- 25 X representa un grupo etileno o un grupo -O-alkileno C<sub>1-4</sub>;  
R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>; y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
8. La combinación para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la combinación es cualquiera de
- 30 (i) una forma de preparación de tipo agente individual que contiene el compuesto de uracilo de fórmula (I) o una sal del mismo y el agente antitumoral, o
- 35 (ii) una forma de preparación separada que consiste en una preparación que contiene el compuesto de uracilo de la fórmula (I) o una sal del mismo y una preparación que contiene el agente antitumoral.

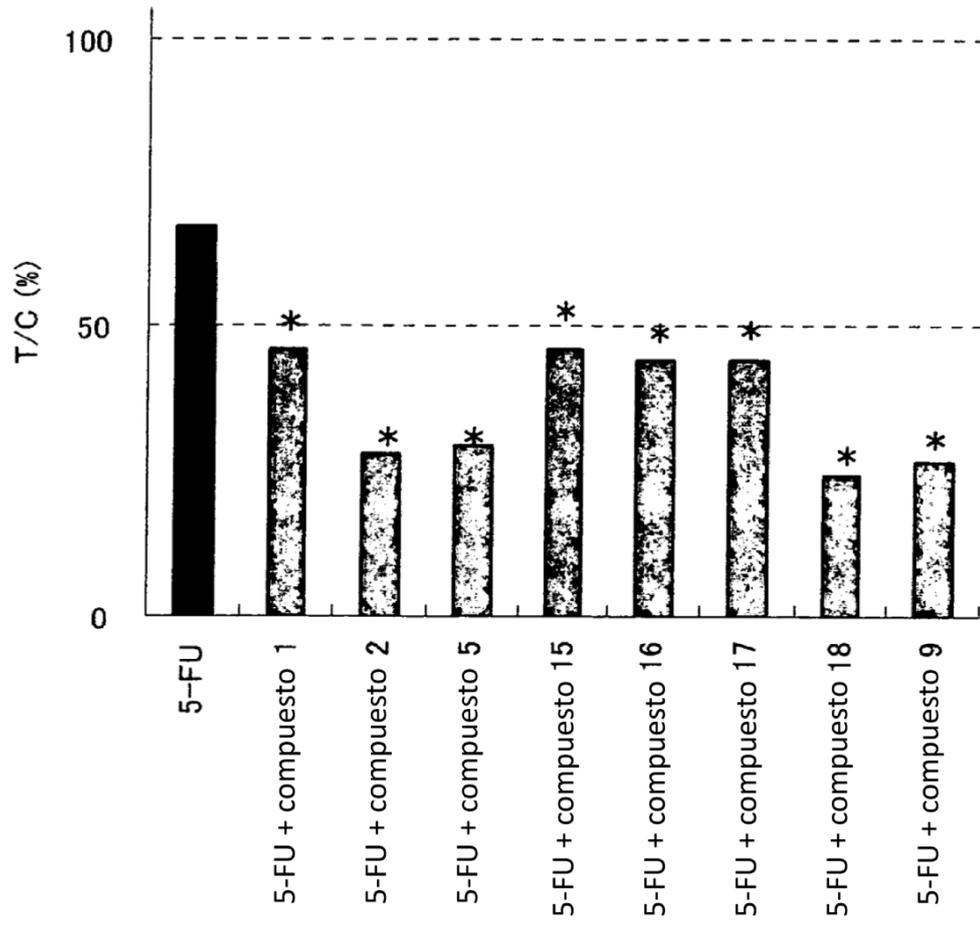
[Figura 1]



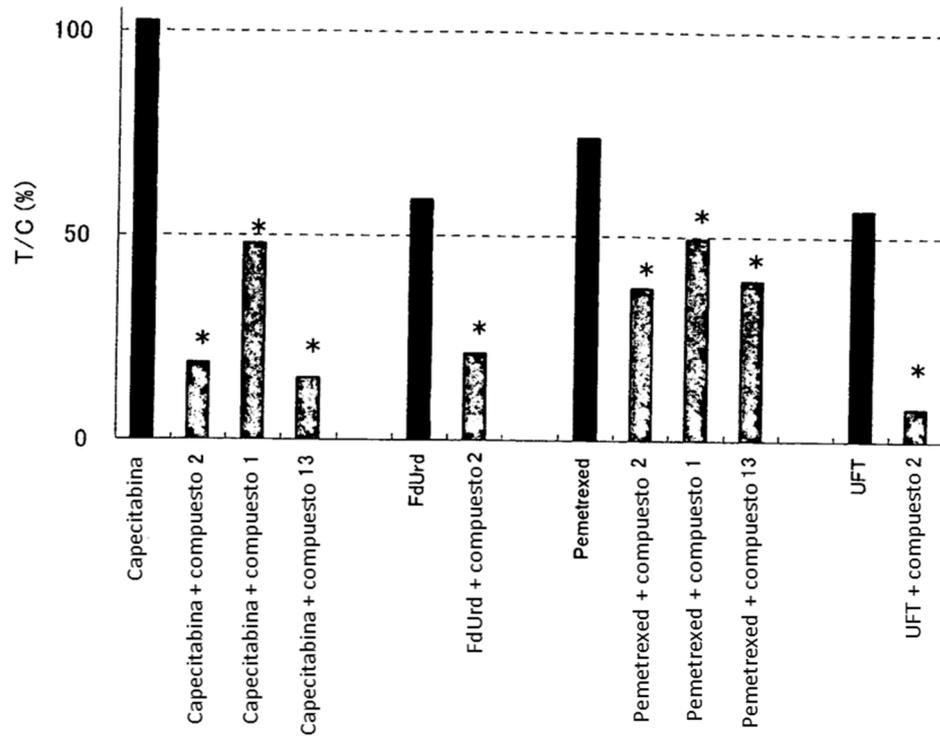
[Figura 2]

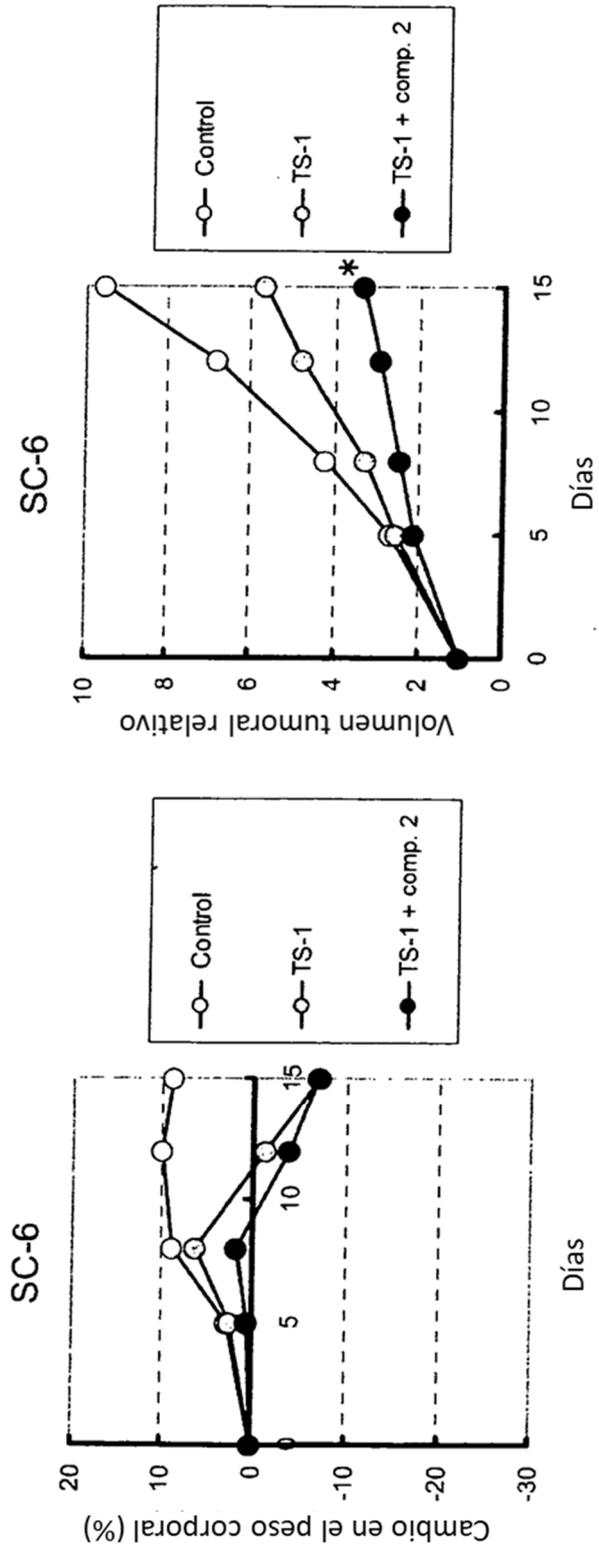


[Figura 3]

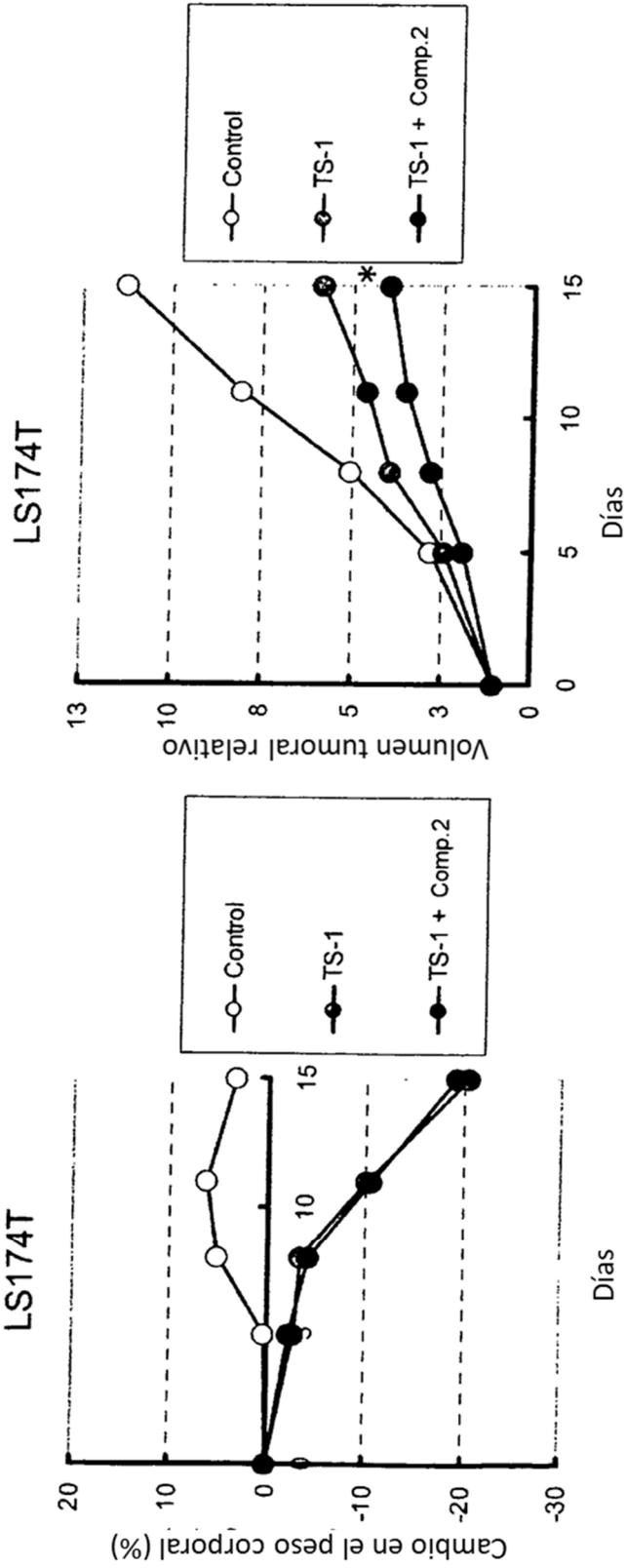


[Figura 4]

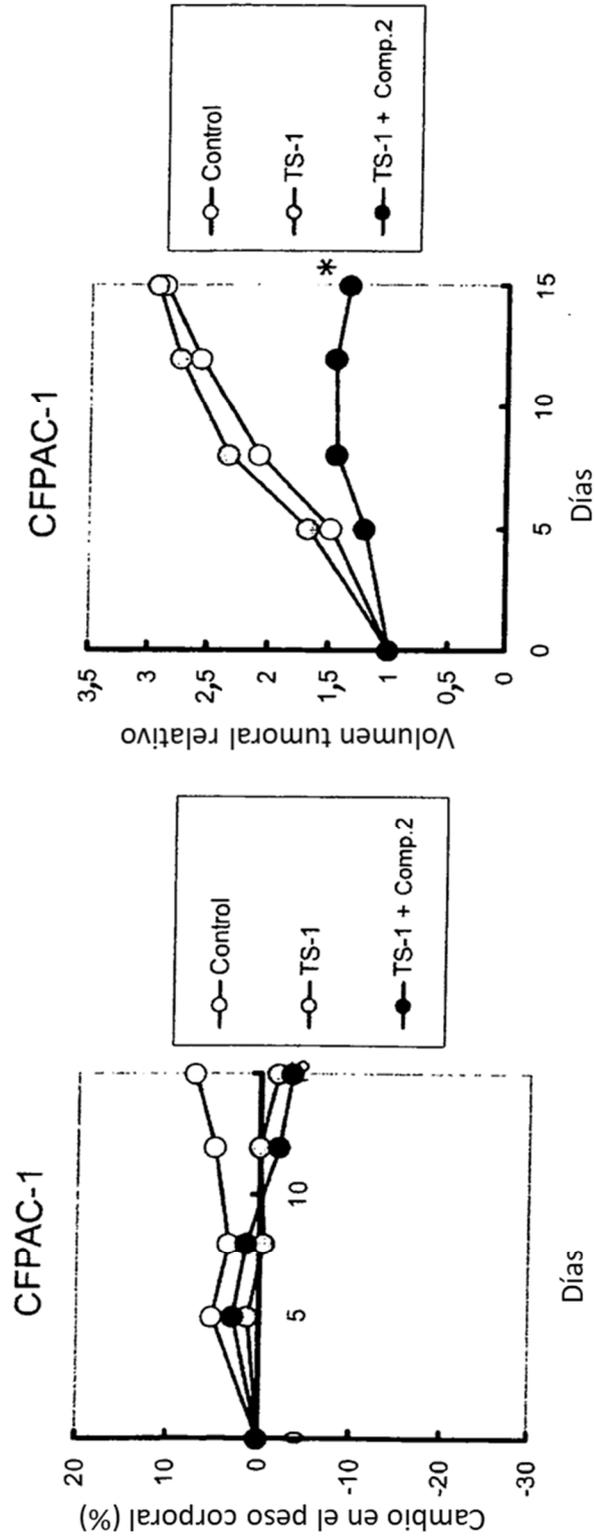




[Figura 5]

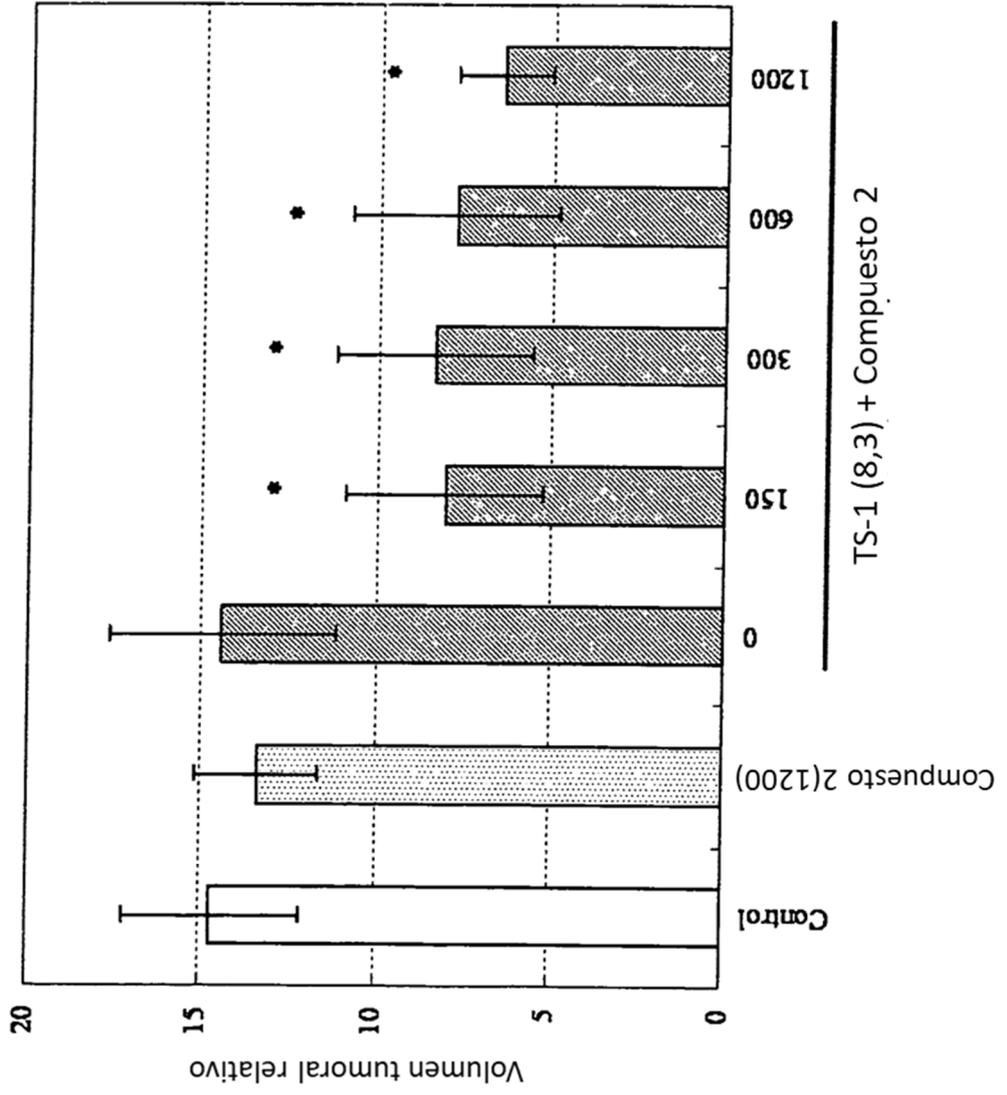


[Figura 6]

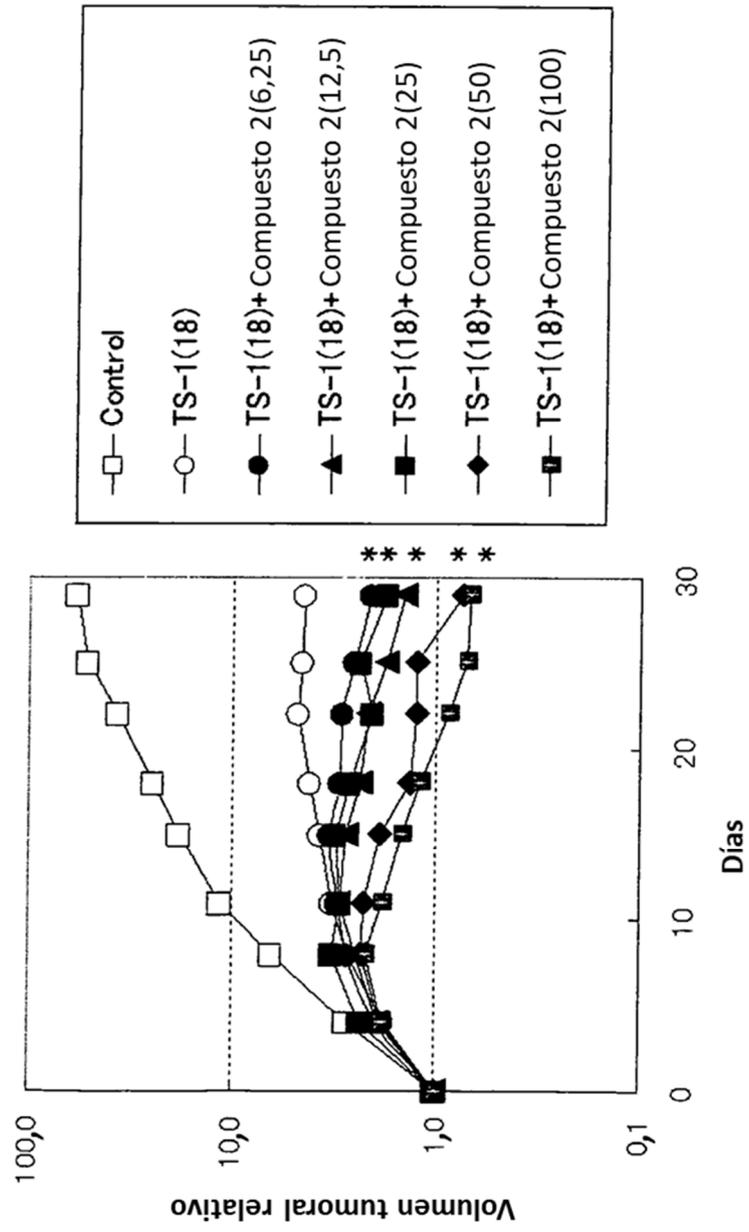


[Figura 7]

[Figura 8]



[Figura 9]



[Figura 10]

