



Organizacion y
Patentalizacion CSA Ltda
NOV
RGT



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

RCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-48000

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO** NUEVOS DERIVADOS DE
AMINOPYRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE
PLK1

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. **APODERADO** JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. **BOGOTA, D.C.,** MAYO 11 DE 2009

Can
for 59-07-2009

PETITOR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-048000- -00000-0000

Fecha: 2009-05-12 16:00:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	SOLICITUD DE:		
☒	Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad
☒	Capítulo I	☐	Capítulo II
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: Kitanomaru Square, 1-13-12, Kudankita, Chiyoda-ku TOKYO, 1028667, JAPON Nacionalidad o domicilio: TOKYO, JAPON Lugar de Constitución: TOKYO, JAPON Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número:
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Dirección: VER HOJA ANEXA Nacionalidad o Domicilio:		
5	PCT '86) Solicitud Internacional No. PCT/JP07/075224 Fecha: 20 - 12 - 07 Publicación Internacional No. WO 2008/081910 A1 Fecha: 10 - 07 - 08		
6	Título (54) NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PLK1		
7	Clasificación internacional (51) _____		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen JP JP	(32) Fecha 28/12/2006 11/10/2007
			(31) Número de Solicitud 2006-356575 2007-265783
9	Comprobante de pago No.		Fecha:
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

INVENTORES

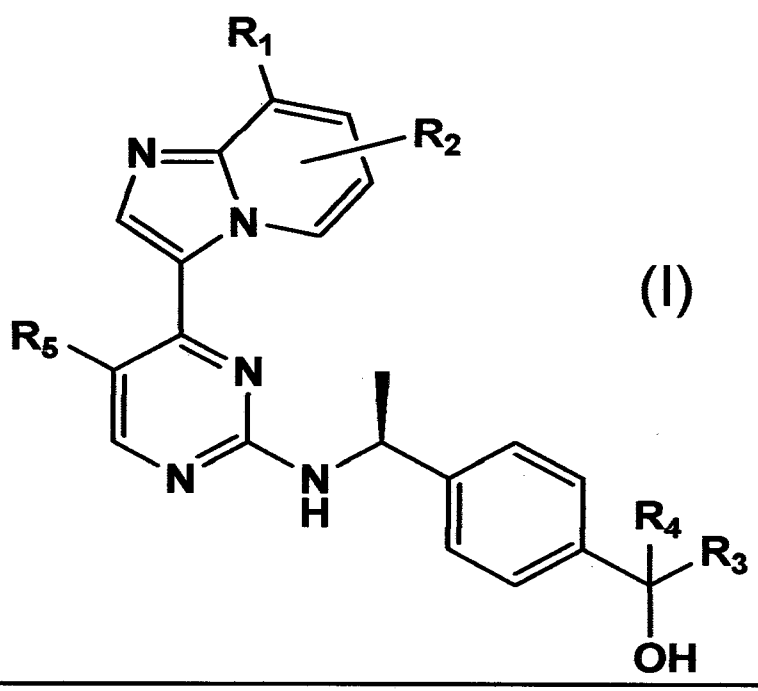
- 1) **HASHIHAYATA, Takashi**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 2) **KAWAMURA, Mikako**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 3) **ITSUYA, Morihiro**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 4) **SATOH, Yoshiyuki**
Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611, JAPON
Nacionalidad: Japonesa

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO/2008/081910 A1

FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

Jaime E. Delgado
C.C. 19.270.955 BOGOTA T.P. 43.308 C.S.J.

Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@midelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Miembros ACPI - ASIPI - AIPIPI

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

The Undersigned _____
citizen, adult and living in _____, in my position of
legal Representative of the company
_____ with headquarters in _____

which was initially incorporated at _____, grant
ample and sufficient power of attorney to JAIME
EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA
DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in
Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation,
carry out in Colombia and in any other Countries all types of
errands an especial procedures for the registration and
renewal of all kinds of Product and Service trademarks,
deposits of name and commercial logotype, industrial models
and drawings, invention patents, utility models, Integrated
circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties,
agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity
certificates, renewal, modification, transfer, assignment and
expansions and to be responsible as general attorneys, for the
supervision of all matters related to industrial and Intellectual
property, being empowered to present and withdraw
objections, to present appeals, to request testimonies, to
receive documents, to pay legal fees, to approve
exploitations, to agree on transactions on trademark
agreements with third parties of legal entities, to abandon
action, to substitute and to carry out all the necessary actions
before any administrative authority of the aforementioned
purposes in the event that such procedures shall be
transferred unto a judicial field, the legal representatives are
authorized to act as plaintiff or defendant before the
competent authorities, having an ample power to settle, to
submit to arbitration, to waive, to present appeals and all
other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our
attorneys, who shall be able to exercise the functions
independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other
previous powers of attorney given by the Company in the
territory of the Colombian Republic.

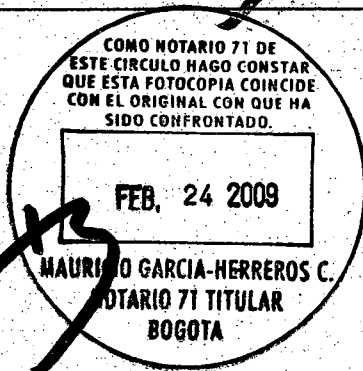
Sincerely,

ID Card No. _____

issued in _____

Please, submit to a public deed by public notary _____

This Power of Attorney should be authenticated by the
filed Notarial certificate and legalized by apostille or by
the Colombian Consulate.



Atentamente se dirige a usted Juan Pedro VALLEJO LÓPEZ
mayor de edad y residente en Alcalá 35, 28010 Madrid, ES
para manifestarle que en mi condición de Representante
legal de la firma BANYU

PHARMACEUTICAL CO., LTD. domiciliada
en Kitanomaru Square, 1-13-12,
Kidankita, Chiyoda-ku, Tokyo, 1028667,

Japón, y constituida inicialmente en Japón, confiero poder
general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO
DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO
VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C.
(Colombia), para que en nuestro nombre y representación
adelanten en Colombia y en otros países toda clase de
diligencias y procedimientos especiales para el Registro y
Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de
Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña
Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención,
Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos
integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor,
Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y
sanitarios, certificados de capacidad, renovación,
modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan
como Apoderados generales todo asunto referente a la
Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para
presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar
testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales,
probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos
marcarlos con terceras personas o entidades jurídicas; desistir,
sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier
autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en
caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento
judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o
demandados ante los Jueces que sean competentes, con
poder: amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir,
interponer recursos y con todas las demás facultades
especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a
nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta
o independiente e incluso sustituir el presente poder.
Atentamente,

DNI 33501382-L

expedido en Madrid

Ratifico lo actuado hasta el momento por nuestros
apoderados.

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Público certifica que la firma que
antecede y dice JUAN PEDRO VALLEJO LOPEZ es
auténtica: que el firmante es Representante legal de la
firma BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD que tiene
facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y
está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de
Japón.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado
los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Madrid el 05 de Febrero de 2009



LEGITIMACIÓN.- Yo, JUAN BERNAL ESPINOSA,
Notario de Madrid, LEGITMIMO la firma y rúbrica que ante-
cede de DON JUAN PEDRO VALLEJO LOPEZ, estampada
en mi en el documento que antecede, del que ha quedado cons-
tancia por acta autorizada por mi conforme al artículo 207 del
Reglamento Notarial el día cinco de febrero de dos mil nueve,
bajo el número 183 de orden de mi Protocolo.-----

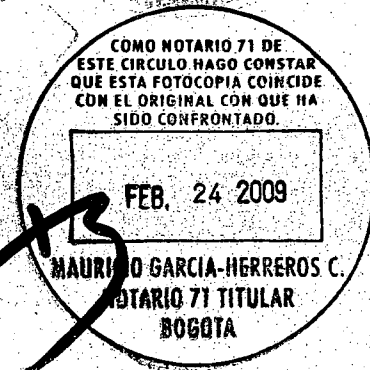
Madrid, a cinco de febrero de dos mil nueve.-----



El Suo Notario 71 del Circulo de
Bogotá D.C. HACE CONSTAR que la
copia precedente coincide con la fotocopia
autenticada de que fue tomada

19 MAR 2009

MAURICIO GARCIA-HERREROS C.
NOTARIO 71 TITULAR





El presente folio es el agregado al documento en el que figura la firma de
 D./D^a Juan Bernal Espinosa de
 fecha 5-Febrero-2009

Apostille (o legalización única)
 (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
 (Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: España

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Juan Bernal Espinosa

3. Actuando en calidad de NOTARIO

4. Se halla sellado / timbrado con el de su Notaría

CERTIFICADO

5. En Madrid

6. El 10 FEB. 2009

7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.

8. Con el número

08165

9. Sello / timbre:

10. Firma:

[Firma]

Don Fernando Pérez Alcalá del Olmo
 Firma delegada del Decano



El Suscrito Notario 71 del Circulo de
 Bogota D.C. HACE CONSTAR que la
 copia precedente coincide con la fotocopia
 autenticada de que fue tomada

19 MAR 2009

MAURICIO GARCIA-HERREROS C.
 NOTARIO 71 TITULAR

COMO NOTARIO 71 DE
 ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR
 QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE
 CON EL ORIGINAL CON QUE HA
 SIDO CONFRONTADO.

FEB. 24 2009

MAURICIO GARCIA-HERREROS C.
 NOTARIO 71 TITULAR
 BOGOTA

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Kitanomaru Square
1-13-12, Kudankita
Chiyoda-ku, Tokyo
1028667
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 05 February 2008 (05.02.2008)	
Applicant's or agent's file reference BY0220YS	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2007/075224	International filing date (day/month/year) 20 December 2007 (20.12.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 December 2006 (28.12.2006)
Applicant BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority datePriority application No.Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document28 December 2006 (28.12.2006)
11 October 2007 (11.10.2007)2006-356575
2007-265783JP
JP31 January 2008 (31.01.2008)
31 January 2008 (31.01.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Yoshiko Kuwahara e-mail PT07.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 07
---	--

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 July 2008 (10.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/081910 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/JP2007/075224

(22) International Filing Date:

20 December 2007 (20.12.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2006-356575 28 December 2006 (28.12.2006) JP
2007-265783 11 October 2007 (11.10.2007) JP(71) Applicant (for all designated States except US): BANYU
PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; Kitanomaru
Square, 1-13-12, Kudankita, Chiyoda-kuTokyo, 1028667
(JP).

(72) Inventors; and

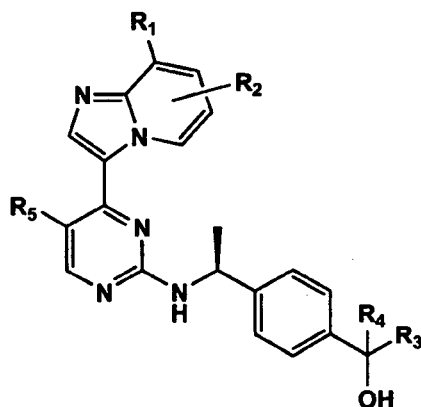
(75) Inventors/Applicants (for US only): HASHIHAYATA,
Takashi [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO.,
LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi,
Ibaraki, 3002611 (JP). KAWAMURA, Mikako [JP/JP];
c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba
Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki,
3002611 (JP). MITSUYA, Morihiro [JP/JP]; c/o BANYU
PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research
Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611 (JP).SATO, Yoshiyuki [JP/JP]; c/o BANYU PHARMA-
CEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3,
Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611 (JP).(74) Common Representative: BANYU PHARMACEUTI-
CAL CO., LTD.; Kitanomaru Square, 1-13-12, Kudankita,
Chiyoda-ku, Tokyo, 1028667 (JP).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS PLK1 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a compound represented by Formula [I]: or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein R₁ and R₂, which may be the same or different, are each a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group which may be substituted, or a cyclopropyl group; R₃ and R₄, which may be the same or different, are each a hydrogen atom, a lower alkyl group substituted with NR₃R₄, a 4- to 6-membered aliphatic heterocyclic group, a lower alkyl group substituted with a 4- to 6-membered aliphatic heterocyclic group, a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group, or a lower alkyl group substituted with a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group; and R₅ is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, or a lower alkyl group.

WO 2008/081910 A1



— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

DESCRIPTION

NOVEL AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS PLK1 INHIBITORS

5 Technical Field

The present invention relates to a novel substituted aminopyrimidine derivative useful in the field of medicine, which inhibits proliferation of tumor cells on the basis of an inhibitory effect against PLK1, thereby exhibiting an antitumor effect, and to a PLK1 inhibitor and an antitumor agent containing the derivative.

10

Background Art

Proliferation is known to be active generally in cancerous cells compared with normal cells, and in many cases, it is thought that the disorderliness of proliferation due to an abnormality in the cell cycle control mechanism is the cause of cancer. A mitotic phase (M phase) of the cell cycle is the step of equally partitioning a chromosome into daughter cells, and a strict control in the process is essential for cell proliferation and survival. Therefore, it is believed that the inhibition of M phase progression is an effective means for inhibiting cell proliferation, and practically, antitumor agents targeting M phase such as taxol, vincristine, or the like have been achieving clinically effective results.

15

It has been known that many steps in the M phase progression are controlled by protein kinases which phosphorylate proteins. A PLK (polo-like kinases) family is serine-threonine kinase playing an important role in controlling the cell cycle including M phase, and this family includes four similar proteins of PLK1, PLK2, PLK3, and SAK (Nature. Review. Molecular. Cell Biology (Nat. Rev. Mol. Cell Biol.), Vol. 5, 429, (2004)). Of these, PLK1 is known to participate in a plurality of important stages at M phase in mammalian cells: PLK1 has been reported to participate in each step of entering the M phase, control of centrosome, separation of chromosome, and cytokinesis, by phosphorylating various substrates (Nature. review. Molecular. Cell Biology.) (Nat. Rev. Mol. Cell Biol.), Vol. 5, 429, (2004)).

20

25

Moreover, there are many reports suggesting that PLK1 is overexpressed in various cancerous tissues in humans. For example, PLK1 is approved to be overexpressed in non small cell lung cancer (Oncogene, Vol. 14, 543, (1997)) and head and neck cancer (Cancer Research, Vol. 15, 2794, (1999)), and there are data showing that the overexpression of PLK1 is in relation with a prognosis of patients with those diseases. It is also reported that the expression of PLK1 is increased in other types of cancer such as in colon cancer, esophageal cancer, ovarian cancer, and melanoma. Such reports suggest that the overexpression of PLK1 is related to malignant alteration of cells in one way or another, and also that the function of PLK1 is important particularly in the progression of M phase in cancer cells.

30

From these facts, PLK1 is thought to be a possible target for antitumor approach. In fact, there are many reports on experiments for examining the inhibitory effect on the function of PLK1 against cancerous cells by using various experimental techniques. For example, it is reported that in the experiment of expressing a function-inhibited PLK1 mutant in cells by using a viral vector, PLK1

35

inhibition promotes the cancerous cell-selective apoptosis (Cell growth & Differentiation (Cell growth & Diff.), Vol. 11, 615, (2000)). There is also a report showing that PLK1 siRNA induces cancer cell growth inhibition and apoptosis (Journal of National Cancer Institute (J. Natl. Cancer Inst.), Vol. 94, 1863 (2002)). In addition, it is reported that PLK1 shRNA (Journal of National Cancer Institute (J. Natl. Cancer Inst.), Vol. 96, 862, (2004)), or an antisense oligonucleotide (Oncogene, Vol. 21, 3162 (2002)) gives an antitumor effect in a mouse xenograft model. Those experimental results show that inhibition of the PLK1 activity causes the promotion of cancer cell growth inhibition and apoptosis, and strongly suggest that a PLK1 inhibitor be an effective antitumor agent.

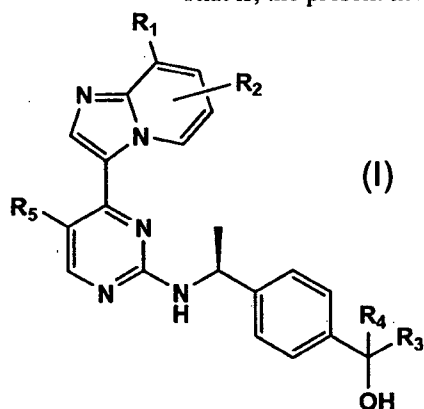
The present inventors have filed a patent application on a substituted imidazole derivative having a PLK inhibitory effect (International Publication WO2006/025567).

Disclosure of the Invention

It is an object of the present invention to provide a novel aminopyrimidine derivative that exhibits a PLK1 inhibitory effect and excellent cytostatic (cell growth inhibitory) activity based on the inhibitory effect, thereby to develop an antitumor agent based on such PLK1 inhibitory effect.

In order to attain such object, the inventors of the present invention synthesized a wide range of aminopyrimidine derivatives, and discovered that a compound represented by Formula [I] exhibits excellent PLK1 inhibitory effect and cytostatic activity based on the inhibitory effect, thus completing the invention.

That is, the present invention relates to a compound represented by the Formula [I]:



wherein R₁ and R₂, which may be the same or different, are each a hydrogen atom; a halogen atom; a lower alkyl group having one to two carbon atoms, which may be substituted with one to three fluorine atoms; or a cyclopropyl group;

one of R₃ and R₄ is a hydrogen atom, while the other one of R₃ and R₄ is:

a) a lower alkyl group substituted with NR_aR_b, where R_a and R_b, which may be the same or different, are each a hydrogen atom, a lower alkyl group, a benzyl group, or a cycloalkyl group having three to six carbon atoms, wherein the cycloalkyl group may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 3):

- 1) a lower alkyl group;
2) a substituent selected from <Substituent Group β >; and
3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from
<Substituent Group β >; and the cycloalkyl group may include an unsaturated bond;
- 5 b) a 4- to 6-membered aliphatic heterocyclic group selected from an azetidiny group, a pyrrolidiny group, a piperidiny group, and a piperaziny group;
 c) a lower alkyl group substituted with a 4- to 6-membered aliphatic heterocyclic group selected from an azetidiny group, a pyrrolidiny group, a piperidiny group, and a piperaziny group,
 d) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group selected from a pyrroly group, an
10 imidazolyl group, a pyrazolyl group, a pyridyl group, a pyrazinyl group, and a pyrimidinyl group; or
 e) a lower alkyl group substituted with a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group selected from a pyrroly group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a pyridyl group, a pyrazinyl
 group, and a pyrimidinyl group, wherein the aliphatic heterocyclic group and aromatic heterocyclic group
 each independently may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different,
15 selected from the following 1) to 4):
 1) a lower alkyl group;
 2) a substituent selected from the <Substituent Group β >;
 3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from the
 <Substituent Group β >; and
20 4) a cycloalkyl group having 3 to 6 carbon atoms, which may be substituted with one or
 more substituents selected from the <Substituent Group β >;
 R_5 is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, or a lower alkyl group; and
 <Substituent Group β > is defined as below:
 <Substituent Group β >: a halogen atom, a hydroxy group, a nitro group, a cyano group, an amino group,
25 a carbamoyl group, an aminosulfonyl group, an imino group, a lower alkylsulfonyl group, a lower
 alkylsulfonylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkoxycarbonyl group, a lower
 alkoxycarbonylamino group, a lower alkanoyl group, a lower alkanoyloxy group, a lower alkylthio group,
 a carboxyl group, and a benzyl group;
 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof. The compound represented by the above Formula
30 (I) includes all of the existing enantiomers and diastereomers in addition to racemates of the compound.
- The invention also relates a combined preparation for simultaneous, separate, or
 sequential administration in the treatment of cancer, where the combined preparation includes two
 separate preparations of:
- * a preparation including, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent,
35 the compound represented by the Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and
 * a preparation including, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent,
 an antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor
 antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum complex

compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein:

- the antitumor alkylating agents are nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, temozolomide, and carmustine;
- the antitumor antimetabolites are methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil, tegafur, doxifluridine, carmofur, cytarabine, cytarabine ocfosfate, enocitabine, S-1, gemcitabine, fludarabine, and pemetrexed disodium;
- the antitumor antibiotics are actinomycin D, doxorubicin, daunorubicin, neocarzinostatin, bleomycin, peplomycin, mitomycin C, aclarubicin, pirarubicin, epirubicin, zinostatin stimalamer, idarubicin, sirolimus, and valrubicin;
- the plant-derived antitumor agents are vincristine, vinblastin, vindesine, etoposide, sobuzoxane, docetaxel, paclitaxel, and vinorelbine;
- the antitumor platinum complex compounds are cisplatin, carboplatin, nedaplatin, and oxaliplatin;
- the antitumor camptothecin derivatives are irinotecan, topotecan, and camptothecin;
- the antitumor tyrosine kinase inhibitors are gefitinib, imatinib, and erlotinib;
- the monoclonal antibodies are cetuximab, bevacizumab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab, and trastuzumab;
- the interferons are interferon α , interferon α -2a, interferon α -2b, interferon β , interferon γ -1a, and interferon γ -n1;
- the biological response modifiers are krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, and ubenimex; and
- the other antitumor agents are mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, tretinoin, alefacept, darbepoetin alfa, anastrozole, exemestane, bicalutamide, leuporeline, flutamide, fulvestrant, pegaptanib octasodium, denileukin difitox, aldesleukin, thyrotropin alpha, arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine, and goserelin.

In addition, the invention relates to a pharmaceutical composition including, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, the compound represented by the Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and an antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein, the definition of each antitumor agent has the same meaning as defined above), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The invention also relates to a method for treating cancers, comprising administering simultaneously, separately, or sequentially a therapeutically effective amount of the compound

represented by Formula [I] above or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a therapeutically effective amount of an antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein, the definition of each antitumor agent has the same meaning as defined above), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The invention further relates to the use of a PLK1 inhibitor for the manufacture of a medicament in the treatment of cancer, and the use of a PLK1 inhibitor in combination with an antitumor agent for the manufacture of a medicament in the treatment of cancer. In addition, the invention relates to a method for treating cancers in mammals (particularly in humans) which comprises administering a therapeutically effective amount of a PLK1 inhibitor to the mammals, and to a method for treating cancers in mammals (particularly in humans) which comprises administering a therapeutically effective amount of a PLK1 inhibitor to the mammals in combination with a therapeutically effective amount of an antitumor agent.

Further, the invention relates to an agent for treating cancers including a PLK1 inhibitor as an active ingredient, and to an agent for treating cancers which comprises, together with an antitumor agent, a PLK1 inhibitor as an active ingredient.

Hereinafter, the symbols and terms described in the present specification will be explained.

The "lower alkyl group" in the above Formula (I) refers to a straight-chained or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s), and examples thereof include a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group, a sec-butyl group, a tert-butyl group, a pentyl group, a hexyl group, and the like.

The "cycloalkyl group" in the above Formula (I) refers to a 3- to 8-membered alicyclic group and examples thereof include a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a cycloheptyl group, a cyclooctyl group, and the like, and preferably refers to a 3- to 6-membered alicyclic group. Preferred examples include a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, and a cyclohexyl group.

The "aliphatic heterocyclic group" in the above Formula (I) refers to a saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group generally having at least one atom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom, in addition to carbon atoms, that is a mono-, di-, or tricyclic fused ring. Examples include an azetidyl group, a pyrrolidinyl group, a piperidinyl group, a piperazinyl group, a morpholino group, a tetrahydrofuranyl group, an imidazolidinyl group, a thiomorpholino group, a tetrahydroquinolyl group, a tetrahydroisoquinolyl group, and the like. The "4- to 6-membered aliphatic heterocyclic group" in the above Formula (I) refers to a saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group that is a 4- to 6-membered monocyclic ring, and examples thereof include an azetidyl group, a pyrrolidinyl group, a piperidinyl group, a piperazinyl group, and the like.

The "aromatic heterocyclic group" in the above Formula (I) generally refers to a heterocyclic group with aromatic properties containing at least one hetero atom such as a nitrogen atom, an oxygen atom, or the like, and examples thereof include 5- to 7-membered monocyclic heterocyclic groups and fused-ring heterocyclic groups formed by fusion of a 3- to 8-membered ring to the monocyclic heterocyclic group, and the like. Specifically, a thienyl group, a pyrrolyl group, a furyl group, a thiazolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, an oxazolyl group, a pyridyl group, a pyrazinyl group, a pyrimidinyl group, a pyridazinyl group, an isoxazolyl group, an isoquinolyl group, an isoindolyl group, an indazolyl group, an indolyl group, a quinoxalyl group, a quinolyl group, a benzoimidazolyl group, a benzofuranyl group, and the like may be mentioned. The "5- or 6-membered aromatic heterocyclic group" in the above Formula (I) refers to a 5- or 6-membered monocyclic heterocyclic group with aromatic properties, and examples thereof include a pyrrolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, an a pyridyl group, a pyrazinyl group, a pyrimidinyl group, and the like.

The "halogen atom" in the above Formula (I) may be exemplified by a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, or the like, and among these, for example, a fluorine atom, a chlorine atom, and a bromine atom are preferred.

The "lower alkylsulfonyl group" in the above Formula (I) refers to a substituent formed by bonding the above "lower alkyl group" to a sulfur atom of a sulfonyl group, and examples thereof include a methylsulfonyl group, an ethylsulfonyl group, a butylsulfonyl group, and the like.

The "lower alkylsulfonylamino group" in the above Formula (I) refers to a substituent formed by N-substitution of the above "lower alkylsulfonyl group" to an amino group, and examples thereof include a methylsulfonylamino group, an ethylsulfonylamino group, a butylsulfonylamino group, and the like.

The "lower alkoxy group" in the above Formula (I) refers to a group formed by bonding the "lower alkyl group" to an oxygen atom, and examples thereof include a methoxy group, an ethoxy group, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy group, an isobutoxy group, a sec-butoxy group, a tert-butoxy group, a pentyloxy group, a neopentyloxy group, a hexyloxy group, an isohexyloxy group, and the like.

The "lower alkoxycarbonyl group" in the above Formula (I) refers to a group formed by bonding the "lower alkoxy group" to a carbonyl group, and specific examples thereof include a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, a propoxycarbonyl group, an isopropoxycarbonyl group, a butoxycarbonyl group, an isobutoxycarbonyl group, a sec-butoxycarbonyl group, a tert-butoxycarbonyl group, a pentyloxycarbonyl group, a neopentyloxycarbonyl group, a hexyloxycarbonyl group, an isohexyloxycarbonyl group, and the like.

The "lower alkoxycarbonylamino group" in the above Formula (I) refers to a group formed by N-substitution of the "lower alkoxycarbonyl group" to an amino group, and specific examples thereof include a methoxycarbonylamino group, an ethoxycarbonylamino group, a propoxycarbonylamino group, an isopropoxycarbonylamino group, a butoxycarbonylamino group, an isobutoxycarbonylamino group, a sec-butoxycarbonylamino group, a tert-butoxycarbonylamino group, a

pentyloxycarbonylamino group, a neopentyloxycarbonylamino group, a hexyloxycarbonylamino group, an isohexyloxycarbonylamino group, and the like.

The "lower alkanoyl group" in the above Formula (I) refers to a group formed by bonding the "lower alkyl group" to a carbonyl group, and is preferably a group in which the alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s) is bonded to a carbonyl group. For example, an acetyl group, a propionyl group, a butyryl group, an isobutyryl group, a valeryl group, an isovaleryl group, a pivaloyl group, a pentanoyl group, and the like can be mentioned.

The "lower alkanoyloxy group" in the above Formula (I) refers to a group formed by bonding of the "lower alkanoyl group" to an oxygen atom, and examples thereof include an acetyloxy group, a propionyloxy group, a butyryloxy group, an isobutyryloxy group, a valeryloxy group, an isovaleryloxy group, a pivaloyloxy group, a pentanoyloxy group, and the like.

The "lower alkylthio group" in the above Formula (I) refers to a substituent formed by bonding of the "lower alkyl group" to a sulfur atom, and examples thereof include a methylthio group, an ethylthio group, a butylthio group, and the like.

The term "PLK" represents a polo-like kinase.

The term "PLK1" is one of the PLK (polo-like kinase) family members constituted by PLK1, PLK2, PLK3, and SAK.

The term "PLK1 inhibitor" is a drug for inhibiting polo-like kinase 1.

The terms "pharmaceutically acceptable salt or ester" and "pharmaceutically acceptable carrier or diluent" will be explained later.

The term "treatment of cancer" ("treating cancer") as used in the present specification means the inhibition of cancer cell growth by administering an antitumor agent to cancer patients. The treatment preferably regresses the cancer cell growth, that is, reduces the tumor size which can be measured. The treatment more preferably eradicates cancer completely.

The term "cancer" as used in the present specification includes solid tumors and hematopoietic cancers. Examples of the solid tumors include cerebral cancer, head and neck cancer, esophageal cancer, thyroid cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, breast cancer, gastric cancer, gall bladder/bile duct cancer, hepatic cancer, pancreatic cancer, colon cancer, rectal cancer, ovarian cancer, chorioepithelioma, uterine cancer, cervical cancer, renal pelvic/ureteral cancer, urinary bladder cancer, prostate cancer, penile cancer, testicular cancer, embryonal cancer, Wilms' tumor, skin cancer, malignant melanoma, neuroblastoma, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, soft tissue sarcoma, and the like. Examples of the hematopoietic cancers include acute leukemia, chronic lymphatic leukemia, chronic myelogenous leukemia, true polycythemia, malignant lymphoma, multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphoma, and the like.

The term "preparation" as used in the present specification includes oral preparations and parenteral preparations. The oral preparation is exemplified by a tablet, capsule, powder, granule, or the like, preferably a tablet, capsule, or the like. The parenteral preparation is exemplified by a sterilized liquid preparation such as solution, suspension, and the like, which is specifically an injectable

preparation, drip infusion, and the like, and preferably is an intravenous injection preparation and intravenous drip.

5 The term "combined preparation" as used in the present specification refers to the preparation including two or more kinds for simultaneous, separate, or sequential administration in the treatment, which may be provided as a kit-type preparation or a pharmaceutical composition. The "combined preparation" also includes preparations prepared by further combining one or more preparation(s) to the above described combined preparation including two separate preparations which is useful in the treatment of cancer.

10 In addition to the two separate preparations, one or more preparation(s) including at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein, the definition of each antitumor agent has the same meaning as defined above), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, may be further combined, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. In this case, the further-combined at least one preparation may be administered simultaneously, separately, or sequentially with the two separate preparations. The combined preparation including three preparations can be exemplified by: a preparation comprising the compound represented by the above Formula (I); a preparation comprising 5-fluorouracil; and a preparation comprising leucovorin.

20 For the combined preparation, both of two separate preparations may be either an oral preparation or parenteral preparation, or alternatively, one of the two separate preparations may be an oral preparation while the other one being a parenteral preparation (injectable preparation or drip infusion).

25 For the "preparation" according to the invention, a therapeutically effective amount of the compound according to the invention may be included, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The formulation technique is thought to be the technical common knowledge for those skilled in the technical field, which is therefore well known. Preferably, such preparation can be formed into, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, a preparation for oral administration, intravenous infusion, or injection, using a number of methods generally known to those skilled in the art.

30 The term "administration" as used in the present specification includes parenteral administration and/or oral administration in the case of using the combined preparation according to the invention. That is, when administering the combined preparation, both may be parenterally administered, or one may be parenterally administered while the other one being administered orally, or otherwise, both may be orally administered. Here, the "parenteral administration" includes, for example, intravenous administration, subcutaneous administration, intramuscular administration, and the like, and preferably includes the intravenous administration. When administering three or more preparations in combination, 35 at least one preparation may be parenterally administered, preferably intravenously administered, and more preferably administered by an intravenous drip or intravenous injection. In addition, for the case of

administering three or more preparations in combination, any of the preparations may be an oral preparation or a parenteral preparation.

In practicing the invention, the compound represented by the above Formula (I) may be administered simultaneously with other antitumor agent. Also, the compound represented by the above Formula (I) may be administered first and subsequently the other antitumor agent may be administered, or alternatively the other antitumor agent may be administered first and subsequently the compound represented by the above Formula (I) may be administered. Further, the compound represented by the above Formula (I) may be administered and then the other antitumor agent may be administered separately at time interval, or alternatively the other antitumor agent may be administered and then the compound represented by the above Formula (I) may be administered separately at time interval. The administration order and administration interval can be appropriately selected by those skilled in the art, depending on the used preparation including the compound represented by the above Formula (I), preparation including an antitumor agent which can be used in combination, the type of cancer cells to be treated, and the patient's condition.

The term "simultaneously" as used in the present specification means administering almost at the same time for a treatment. The term "separately" means administering separately at different time for a treatment, and for example, it refers to the case where one medication is used on the first day and another medication is used on the following day for a treatment. The term "sequentially" means administering in the order, and for example, it refers to the case where one medication is used first, and then, the other medication is used after an interval of predetermined time for a treatment.

The term "antitumor alkylating agents" as used in the present specification means an alkylating agent having antitumor activity, and the "alkylating agent" here in general refers to the agent providing an alkyl group in an alkylation reaction of an organic compound in which the hydrogen atom is substituted with an alkyl group. Examples of the "antitumor alkylating agents" include nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, temozolomide, carmustine, and the like.

The term "antitumor antimetabolites" as used in the present specification refers to a metabolic antagonist having antitumor activity, and the "metabolic antagonist" here in the wide sense includes substances which interfere a normal metabolic change to take place due to its similar structure or function to metabolites (vitamins, coenzymes, amino acids, sugars, etc.) that are the important factors in organisms, and substances which prevent the production of high-energy intermediates by inhibiting an electron transport system. Examples of the "antitumor antimetabolites" include methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil, tegafur, doxifluridine, carmofur, cytarabine, cytarabine ocphosphate, enocitabine, S-1, gemcitabine, fludarabine, pemetrexed disodium, and the like.

The term "antitumor antibiotics" as used in the present specification refers to an antibiotic having antitumor activity, and the "antibiotics" here is prepared by microorganisms, and includes substances that inhibit the growth or other functions of cells in microorganisms or other organisms. Examples of the "antitumor antibiotics" include actinomycin D, doxorubicin, daunorubicin,

neocarzinostatin, bleomycin, peplomycin, mitomycin C, aclarubicin, pirarubicin, epirubicin, zinostatin, stimalamer, idarubicin, sirolimus, valrubicin, and the like.

The term "plant-derived antitumor agents" as used in the present specification includes compounds having antitumor activity, originated in plants, and those compounds which are subject to a chemical modification. Examples of the "plant-derived antitumor agents" include vincristine, vinblastine, vindesine, etoposide, sobuzoxane, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, and the like.

The term "antitumor camptothecin derivatives" as used in the present specification includes camptothecin *per se*, and refers to an inhibitory compound against proliferation of cancerous cells, which is structurally related to camptothecin. The "antitumor camptothecin derivatives" is not particularly limited to, but may be exemplified by, camptothecin, 10-hydroxy camptothecin, topotecan, irinotecan, 9-aminocamptothecin, or the like. The irinotecan is metabolized in vivo and exhibits antitumor activity as SN-38. The camptothecin derivative is thought to have almost similar mechanism of action and activity to camptothecin (Nitta et al, cancer and chemotherapeutics, 14, 850-857 (1987), etc.).

The term "antitumor platinum complex compounds" as used in the present specification refers to a platinum complex compound having antitumor activity, and the "platinum complex compound" here means a platinum complex compound that provides platinum in the form of ion. Preferred examples of the platinum compound include cisplatin; cis-diammine diaquo platinum(II)-ion; chloro(diethylenetriamine)-platinum(II) chloride; dichloro(ethylenediamine)-platinum(II); diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II)(carboplatin); spiroplatin; iproplatin; diammine(2-ethylmalonato)-platinum(II); ethylenediamine malonato platinum(II); aqua(1,2-diamino dicyclohexane)sulphato platinum(II); aqua(1,2-diamino dicyclohexane)malonato platinum(II); (1,2-diaminocyclohexane)malonato platinum(II); (4-carboxyphthalate)(1,2-diaminocyclohexane)platinum(II); (1,2-diaminocyclohexane)-(isocitrate)platinum(II); (1,2-diaminocyclohexane)oxalato platinum(II); ormaplatin; tetraplatin; carboplatin; nedaplatin; and oxaliplatin. In addition, other antitumor platinum complex compounds exemplified in the present specification are generally known and are commercially available, and/or can be from those having ordinary skill in the art in accordance with conventional techniques.

The term "antitumor tyrosine kinase inhibitors" as used in the present specification refers to a tyrosine kinase inhibitor having antitumor activity, and the "tyrosine kinase inhibitor" here refers to a chemical substance for inhibiting a "tyrosine kinase" which involves in transferring a γ -phosphate group of ATP to a hydroxyl group of a specific tyrosine in proteins. Examples of the "antitumor tyrosine kinase inhibitors" include gefitinib, imatinib, erlotinib, and the like.

The term "monoclonal antibodies" as used in the present specification refers to an antibody produced from monoclonal antibody-forming cells, and examples include cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab, trastuzumab, and the like.

The term "interferons" as used in the present specification refers to an interferon having antitumor activity, and generally in the case of viral infection, is a glycoprotein having the molecular weight of about 20,000 which is produced/secreted from the most of animal cells. As well as inhibiting viral proliferation, the interferon inhibits proliferation of cells (tumor cells in particular) and exhibits

various immunity effector activities including the enhancement of natural killer activity; and it is known as one of cytokines. Examples of the "interferon" include interferon α , interferon α -2a, interferon α -2b, interferon β , interferon γ -1a, interferon γ -n1, and the like.

The term "biological response modifiers" as used in the present specification is also abbreviated as BRM, and generally is a generic term of substances or drugs which lead to achieve individual benefits against tumors, infections, or other diseases by regulating biological reactions such as a defense mechanism possessed by organisms, and survival, proliferation, or differentiation of tissue cells. Examples of the "biological response modifiers" include krestin, lentinan, schizophyllan, picibanil, ubenimex, and the like.

The term "other antitumor agents" as used in the present specification refers to an antitumor agent having antitumor activity which is not included in any of the above. Examples of the "other antitumor agents" include mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, tretinoin, alefacept, darbepoetin alfa, anastrozole, exemstane, bicalutamide, leuporeline, flutamide, fulvestrant, pegaptanib octasodium, denileukin diftitox, aldesleukin, thyrotropin alfa, arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine, goserelin, and the like.

All of the above "antitumor alkylating agents", "antitumor antimetabolites", "antitumor antibiotics", "plant-derived antitumor agents", "antitumor platinum complex compounds", "antitumor camptothecin derivatives", "antitumor tyrosine kinase inhibitors", "monoclonal antibodies", "interferons", "biological response modifiers", and "other antitumor agents" are generally known and commercially available, or can be from those having ordinary skill in the art in accordance with methods known per se or commonly known/used methods. There is disclosed a process for producing gefitinib, for example, in the specification of U.S. Patent No. 5,770,599; a process for producing cetuximab, for example, in International Publication WO96/40210; a process for producing bevacizumab, for example, in International Publication WO94/10202; a process for producing oxaliplatin, for example, in the specifications of U.S. Patent Nos. 5,420,319 and 5,959,133; a process for producing gemcitabine, for example, in the specifications of U.S. Patent Nos. 5,434,254 and 5,223,608; a process for producing camptothecin in the specifications of U.S. Patent Nos. 5,162,532, 5,247,089, 5,191,082, 5,200,524, 5,243,050, and 5,321,140; a process for producing irinotecan, for example, in the specification of U.S. Patent No. 4,604,463; a process for producing topotecan, for example, in the specification of U.S. Patent No. 5,734,056; a process for producing temozolomide, for example, in the specification of Japanese Unexamined Patent Publication No. H4-5029; and a process for producing rituximab in the specification of Japanese Unexamined Patent Publication No. H2-503143.

For the antitumor alkylating agents, for example, nitrogen mustard N-oxide is commercially available under the product name Nitromin from Mitsubishi Pharma Corporation; cyclophosphamide is commercially available under the product name Endoxan from Shionogi & Co., Ltd.; ifosfamide is commercially available under the product name ifomide from Shionogi & Co., Ltd.; melphalan is commercially available under the product name Alkeran from GlaxoSmithKline; busulfan is commercially available under the product name Mablin from Takeda pharmaceutical; mitobronitol is

commercially available under the product name Myebrol from Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd;
carboquone is commercially available under the product name Esquinon from Sankyo Co., Ltd; thiotepa
is commercially available under the product name Tespamin from Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd;
ranimustine is commercially available under the product name Cymerin from Mitsubishi Pharma
5 Corporation; nimustine is commercially available under the product name Nidran from Sankyo Co., Ltd.;
temozolomide is commercially available under the product name Temodal from Schering-Plough Co.,
Ltd.; and carmustine is commercially available under the product name Gliadel wafer from Guilford
Pharmaceuticals.

For the antitumor antimetabolites, for example, methotrexate is commercially available
10 under the product name Methotrexate from Takeda pharmaceutical; 6-mercaptopurine riboside is
commercially available under the product name Thioinosine from Aventis Co., Ltd.; mercaptopurine is
commercially available under the product name Leukerin from Takeda pharmaceutical; 5-fluorouracil is
commercially available under the product name 5-FU from Kyowa Hakko Co., Ltd.; tegafur is
commercially available under the product name Futraful from Taiho Pharmaceutical Co., Ltd;
15 doxifluridine is commercially available under the product name Furtulon from Roche Japan; carmofur is
commercially available under the product name Yamafur from Yamanouchi Pharmaceutical; cytarabine is
commercially available under the product name Cylocide from Nippon Shinyaku Co., Ltd.; cytarabine
ocfosfate is commercially available under the product name Starasid from Nippon Kayaku Co., Ltd.;
enocitabine is commercially available under the product name Sunrabin from Asahi Kasei Corporation; S-
20 1 is commercially available under the product name TS-1 from Taiho Pharmaceutical Col, Ltd;
gemcitabine is commercially available under the product name Gemzar from Eli Lilly Co., Ltd.;
fludarabine is commercially available under the product name Fludara from Japan Schering-Plough K.K.;
and pemetrexed disodium is commercially available under the product name Alimta from Eli Lilly Co.,
Ltd.

25 For the antitumor antibiotics, for example, actinomycin D is commercially available
under the product name Cosmegen from Banyu Pharmaceutical Co., Ltd; doxorubicin is commercially
available under the product name Adriacin from Kyowa Hakko Co., Ltd.; daunorubicin is commercially
available under the product name Daunomycin from Meiji Seika, Ltd.; neocarzinostatin is commercially
available under the product name Neocarzinostatin from Yamanouchi Pharmaceutical; bleomycin is
30 commercially available under the product name Bleo from Nippon Kayaku Co., Ltd.; peplomycin is
commercially available under the product name Peplo from Nippon Kayaku Co., Ltd.; mitomycin C is
commercially available under the product name Mitomycin from Kyowa Hakko Co., Ltd.; aclarubicin is
commercially available under the product name Aclacinon from Yamanouchi Pharmaceutical; pirarubicin
is commercially available under the product name Pinorubin from Nippon Kayaku Co., Ltd.; epirubicin is
35 commercially available under the product name Farmorubicin from Pharmacia corporation; zinostatin
stimalamer is commercially available under the product name Smanes from Yamanouchi Pharmaceutical;
idarubicin is commercially available under the product name Idamycin from Pharmacia corporation;

sirolimus is commercially available under the product name Rapamune from Wyeth; and valrubicin is commercially available under the product name Valstar from Anthra pharmaceutical.

For the plant-derived antitumor agents, for example, vincristine is commercially available under the product name Oncovin from Shionogi & Co., Ltd.; vinblastin is commercially available under the product name Vinblastin from Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.; vindesine is commercially available under the product name Fildesin from Shionogi & Co., Ltd.; etoposide is commercially available under the product name Lastet from Nippon Kayaku Co., Ltd.; sobzoxan is commercially available under the product name Perazolin from Zenyaku Kogyo; docetaxel is commercially available under the product name Taxotere from Aventis Co., Ltd.; paclitaxel is commercially available under the product name Taxol from Bristol-Myers K.K.; and vinorelbine is commercially available under the product name Navelbine from Kyowa Hakko Co., Ltd.

For the antitumor platinum complex compounds, for example, cisplatin is commercially available under the product name Randa from Nippon Kayaku Co., Ltd.; carboplatin is commercially available under the product name Paraplatin from Bristol-Myers K.K.; nedaplatin is commercially available under the product name Aqupla from Shionogi & Co., Ltd.; and oxaliplatin is commercially available under the product name Eloxatin from Sanofi K.K.

For the antitumor camptothecin derivatives, for example, irinotecan is commercially available under the product name Campto from Yakult Co., Ltd.; topotecan is commercially available under the product name Hycamtin from GlaxoSmithKline; and camptothecin is commercially available from Aldrich Chemical Company, U.S.A., etc.

For the antitumor tyrosine kinase inhibitors, for example, gefitinib is commercially available under the product name Iressa from AstraZeneca; imatinib is commercially available under the product name Gleevec from Novartis pharma K.K.; and erlotinib is commercially available under the product name Tarceva from OSI pharmaceutical, Inc.

For the monoclonal antibodies, for example, cetuximab is commercially available under the product name Erbitux from Bristol-Myers Squibb Company; bevacizumab is commercially available under the product name Avastin from Genentech Inc.; rituximab is commercially available under the product name Rituxan from Biogen Idec Inc.; alemtuzumab is commercially available under the product name Campath from Berlex, Inc.; and trastuzumab is commercially available under the product name Herceptin from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

For the interferons, for example, interferon α is commercially available under the product name Sumiferon from Sumitomo Pharma Co., Ltd.; interferon α -2a is commercially available under the product name Canferon-A from Takeda pharmaceutical; interferon α -2b is commercially available under the product name Intron A from Schering-Plough Co., Ltd.; interferon β is commercially available under the product name IFN β from Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.; interferon γ -1a is commercially available under the product name Imunomax- γ from Shionogi & Co., Ltd.; and interferon γ -n1 is commercially available under the product name Ogamma from Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

For the biological response modifiers, for example, krestin is commercially available under the product name Krestin from Sankyo Co., Ltd.; lentinan is commercially available under the product name Lentinan from Aventis Co., Ltd.; schizophyllan is commercially available under the product name Sonifilan from Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.; picibanil is commercially available under the product name Picibanil from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; and ubenimex is commercially available under the product name Bestatin from Nippon Kayaku Co., Ltd.

For the other antitumor agents, for example, mitoxantrone is commercially available under the product name Novantron from Wyeth-Lederie Japan; L-asparaginase is commercially available under the product name Leunase from Kyowa Hakko Co., Ltd.; procarbazine is commercially available under the product name Natulan from Roche Japan; dacarbazine is commercially available under the product name Dacarbazine from Kyowa Hakko Co., Ltd.; hydroxycarbamide is commercially available under the product name Hydrea from Bristol K.K.; pentostatin is commercially available under the product name Coforin from Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute; tretinoin is commercially available under the product name Vesanoid from Roche Japan; alefacept is commercially available under the product name Amevive from Biogen Idec Inc.; darbepoetin alfa is commercially available under the product name Aranesp from Amgen Inc.; anastrozole is commercially available under the product name Arimidex from AstraZeneca; exemestane is commercially available under the product name Aromasin from Pfizer Inc.; bicalutamide is commercially available under the product name Casodex from AstraZeneca; leuporeline is commercially available under the product name Lupulin from Takeda pharmaceutical; flutamide is commercially available under the product name Eulexin from Schering-Plough Co., Ltd.; fulvestrant is commercially available under the product name Faslodex from AstraZeneca; pegaptanib octasodium is commercially available under the product name Macugen from Guilead Sciences Inc.; denileukin diftitox is commercially available under the product name Ontak from Ligand Pharmaceuticals Inc.; aldesleukin is commercially available under the product name Proleukin from Chiron Corporation; Thyrotropin alpha is commercially available under the product name Thyrogen from Genzyme; Arsenic trioxide is commercially available under the product name Trisenox from Cell Therapeutics, Inc.; bortezomib is produced under the product name Velcade from Millenium; capecitabine is produced under the product name Xeloda from Roche; and goserelin is produced under the product name Zoladex from AstraZeneca.

The term "antitumor agents" as used in the present specification include antitumor agents selected from "antitumor alkylating agents", "antitumor antimetabolites", "antitumor antibiotics", "plant-derived antitumor agents", "antitumor platinum complex compounds", "antitumor camptothecin derivatives", "antitumor tyrosine kinase inhibitors", "monoclonal antibodies", "interferons", "biological response modifiers", and "other antitumor agents".

Embodiments of the compound represented by the above Formula (I) will be described in more detail.

R₁ and R₂, which may be the same or different, are each a hydrogen atom, a halogen atom; a lower alkyl group which may be substituted with one to three fluorine atoms; or a cyclopropyl group.

5 R₁ is preferably a lower alkyl group having 1 to 2 carbon atom(s) which may be substituted with 1 to 3 fluorine atom(s); a cyclopropyl group; or a chlorine atom.

R₁ is more preferably a methyl group, an ethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a cyclopropyl group, or a chlorine atom.

10 R₁ is even more preferably an ethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a cyclopropyl group, or a chloride atom.

R₂ is preferably a hydrogen atom.

For R₃ and R₄, one of R₃ and R₄ is a hydrogen atom, and the other one of R₃ and R₄ is:

15 a) a lower alkyl group substituted with NR_aR_b, where R_a and R_b, which may be the same or different, are each a hydrogen atom, a lower alkyl group, a benzyl group, or a cycloalkyl group having three to six carbon atoms, wherein the cycloalkyl group may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 3):

1) a lower alkyl group;

2) a substituent selected from <Substituent Group β>; and

3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from <Substituent Group β>; and the cycloalkyl group may include an unsaturated bond;

20 b) a 4- to 6-membered aliphatic heterocyclic group selected from an azetidiny group, a pyrrolidiny group, a piperidiny group, and a piperaziny group; or

c) a lower alkyl group substituted with a 4- to 6-membered aliphatic heterocyclic group selected from an azetidiny group, a pyrrolidiny group, a piperidiny group, and a piperaziny group,

25 d) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group selected from a pyrroly group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a pyridyl group, a pyrazinyl group, and a pyrimidinyl group; or

30 e) a lower alkyl group substituted with a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group selected from a pyrroly group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a pyridyl group, a pyrazinyl group, and a pyrimidinyl group, wherein the aliphatic heterocyclic group and aromatic heterocyclic group each independently may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 4):

1) a lower alkyl group;

2) a substituent selected from the <Substituent Group β>;

3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from the <Substituent Group β>; and

35 4) a cycloalkyl group having 3 to 6 carbon atoms, which may be substituted with one or more substituents selected from the <Substituent Group β>.

For R₃ and R₄, it is preferable that one of R₃ and R₄ is a hydrogen atom, and the other one of R₃ and R₄ is:

a) a lower alkyl group substituted with NR_aR_b , where R_a and R_b , which may be the same or different, are each a hydrogen atom a lower alkyl group, or a cycloalkyl group having five to six carbon atoms, wherein the cycloalkyl group may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 3):

- 5 1) a lower alkyl group;
- 2) a substituent selected from <Substituent Group β >; and
- 3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from <Substituent Group β >; or

b) a 4- or 6-membered aliphatic heterocyclic group selected from an azetidiny group, a pyrrolidiny group and a piperidiny group, wherein the aliphatic heterocyclic group may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 3):

- 10 1) a lower alkyl group;
- 2) a substituent selected from the <Substituent Group β >; and
- 3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from the
- 15 <Substituent Group β >.

The <Substituent Group β > for R_3 and R_4 is preferably a group consisting of a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a lower alkylsulfonyl group, and a lower alkoxy group.

For R_3 and R_4 , it is more preferable that one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, and the other one of R_3 and R_4 is an amino lower alkyl group (wherein said lower alkyl is a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s)) which is N-substituted or N,N-di-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a piperidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a pyrrolidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); an azetidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); or a cycloalkyl group having five to six carbon atoms, wherein the piperidiny group, the pyrrolidiny group, and the azetidiny group each independently may be further substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s), and the cycloalkyl group may be substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s) optionally having a hydroxy group. Here, the piperidiny group is preferably N-substituted piperidin-3-yl, N-substituted piperidin-4-yl, or the like. The pyrrolidiny group is preferably N-substituted pyrrolidin-2-yl, N-substituted pyrrolidin-3-yl, or the like, and more preferably N-substituted pyrrolidin-2-yl. The azetidiny group is preferably N-substituted azetidin-3-yl, or the like. The cycloalkyl group is preferably cyclopentyl, cyclohexyl, or the like, more preferably cyclopentyl.

For R_3 and R_4 , it is even more preferable that one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, and the other one of R_3 and R_4 is a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s) which is substituted with a dimethylamino group, an isopropylamino group, 1,1-dimethylpropylamino group, or t-butylamino group; a piperidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a pyrrolidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); an azetidiny group which is N-substituted with a linear or branched

alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); or a cyclopentyl group which may be substituted with a methyl group or a hydroxymethyl group, wherein the piperidinyl group, the pyrrolidinyl group, and the azetidiny group may be further substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s).

R₅ is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, or a lower alkyl group.

5 R₅ is preferably a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, or a methyl group, more preferably a cyano group, a halogen atom, or a methyl group, particularly preferably a cyano group, a fluorine atom, or a methyl group.

For R₁ to R₅, from the viewpoint of exhibiting a cell proliferation inhibitory effect on the basis of a PLK1 inhibitory effect, the following case (A) is preferable, the following case (B) is more
10 preferable, and the following case (C) is even more preferable.

(A) Case where:

R₁ is a lower alkyl group having 1 or 2 carbon atom(s) which may be substituted with 1 to 3 fluorine atom(s), a cyclopropyl group, or a halogen atom;

R₂ is a hydrogen atom;

15 one of R₃ and R₄ is a hydrogen atom, while the other one of R₃ and R₄ is an amino lower alkyl group (wherein said lower alkyl is a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s)) which is N-substituted or N,N-di-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a piperidinyl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a pyrrolidinyl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having
20 1 to 5 carbon atom(s); an azetidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); or a cycloalkyl group having five to six carbon atoms, wherein the piperidinyl group, the pyrrolidinyl group, and the azetidiny group each independently may be further substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s), and the cycloalkyl group may be substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s) optionally having a
25 hydroxy group; and

R₅ is a cyano group, a halogen atom, or a methyl group.

(B) Case where:

R₁ is a methyl group, an ethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a cyclopropyl group, or a chlorine atom;

30 R₂ is a hydrogen atom;

one of R₃ and R₄ is a hydrogen atom, while the other one of R₃ and R₄ is a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s) which is substituted with a dimethylamino group, an isopropylamino group, 1,1-dimethylpropylamino group, or t-butylamino group; a piperidinyl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a pyrrolidinyl group
35 which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); an azetidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); or a cyclopentyl group which may be substituted with a methyl group or a hydroxymethyl group, wherein the

piperidinyl group, the pyrrolidinyl group, and the azetidinyl group each independently may be further substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s); and

R_5 is a cyano group, a fluorine atom, or a methyl group.

(C) Case where:

5 R_1 is an ethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a cyclopropyl group, or a chlorine atom;

R_2 is a hydrogen atom;

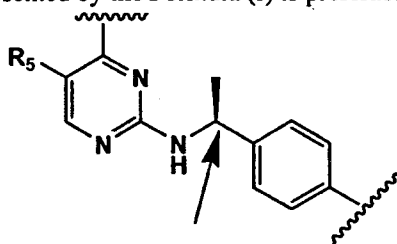
10 one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, while the other one of R_3 and R_4 is a t-butylaminomethyl group; 1-methyl-dimethylaminoethyl group; a piperidin-3-yl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a piperidin-4-yl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a pyrrolidin-2-yl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); an azetidin-3-yl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); or a cyclopentyl group which may be substituted with a methyl group or a hydroxymethyl group, wherein the piperidin-3-yl group, the piperidin-4-yl group, the pyrrolidin-2-yl group, and the azetidin-3-yl group may be further substituted with a methyl group; and

R_5 is a cyano group, or a fluorine atom.

20 The <Substituent Group β > is a group consisting of a halogen atom, a hydroxy group, a nitro group, a cyano group, an amino group, a carbamoyl group, an aminosulfonyl group, an imino group, a lower alkylsulfonyl group, a lower alkylsulfonylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkoxy carbonyl group, a lower alkoxy carbonylamino group, a lower alkanoyl group, a lower alkanoyloxy group, a lower alkylthio group, a carboxyl group, and a benzyl group.

The <Substituent Group β > is preferably a group consisting of a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a lower alkylsulfonyl group, and a lower alkoxy group.

25 In relation with the arrowed asymmetric carbon atom in the following substructure, the compound represented by the Formula (I) is preferably an S-form.



The compound of above Formula (I) is preferably

30 (a) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile (Examples 2 and 3);
 (b) 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-isopropylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile (Examples 9 and 10);

- (c) 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile (Example 12);
- (d) 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-methylpiperidin-3-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile (Examples 13, 14, 15, and 16);
- 5 (e) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile (Example 22);
- (f) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-5-carbonitrile (Examples 4 and 21);
- (g) 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[(1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)(hydroxy)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile (Examples 23, 24, 25, and 26);
- 10 (h) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol (Example 27);
- (i) (1S)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]-2-[(1-methylcyclopentyl)amino]ethanol (Example 28);
- 15 (j) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol (Example 29);
- (k) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol (Example 30);
- (l) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{5-fluoro-4-[8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol (Example 31);
- 20 (m) [4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]-(1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methanol (Examples 32 and 33);
- (n) 1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]-2-(dimethylamino)-2-methylpropan-1-ol (Examples 34 and 35);
- 25 (o) [4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]-(1-isopropylazetidin-3-yl)methanol (Examples 36 and 37); or
- (p) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol (Example 38),
- or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

30 In addition, the preferred aspects of the present invention can also be represented as follows.

- (1) A compound of Formula (I) above or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in which R₅ is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, or a methyl group; or
- (2) The compound described in (1) above or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in which
- 35 R₁ is a lower alkyl group having one or two carbon atom(s), which may be substituted with 1 to 3 fluorine atom(s); a cyclopropyl group; or a chlorine atom, and R₂ is a hydrogen atom; or,

(3) The compound described in (1) or (2) above or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in which the <Substituent Group β > is a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a lower alkylsulfonyl group, and a lower alkoxy group; or

5 (4) The compound described in any one of (1) to (3) above or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in which one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, and the other one of R_3 and R_4 is:

a) a lower alkyl group substituted with NR_aR_b , where R_a and R_b , which may be the same or different, are each a hydrogen atom, a lower alkyl group, or a cycloalkyl group having five to six carbon atoms, wherein the cycloalkyl group may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 3):

10 1) a lower alkyl group;

2) a substituent selected from <Substituent Group β >; and

3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from <Substituent Group β >; or

15 b) a 4- or 6-membered aliphatic heterocyclic group selected from an azetidiny group, a pyrrolidiny group and a piperidiny group, wherein the aliphatic heterocyclic group may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 4):

1) a lower alkyl group;

2) a substituent selected from the <Substituent Group β >; and

20 3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from the <Substituent Group β >; or

(5) The compound described in any one of (1) to (4) above or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in which:

R_1 is a lower alkyl group having 1 or 2 carbon atom(s) which may be substituted with 1 to 3 fluorine atom(s), a cyclopropyl group, or a halogen atom;

25 R_2 is a hydrogen atom;

one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, while the other one of R_3 and R_4 is an amino lower alkyl group (wherein said lower alkyl is a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s)) which is N-substituted or N,N-di-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a piperidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a pyrrolidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); an azetidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); or a cycloalkyl group having five to six carbon atoms, wherein the piperidiny group, the pyrrolidiny group, and the azetidiny group each independently may be further substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s), and the cycloalkyl group may be substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s) optionally having a hydroxy group; and

R_5 is a cyano group, a halogen atom, or a methyl group; or

(6) The compound described in any one of (1) to (5) above or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in which:

R_1 is a methyl group, an ethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a cyclopropyl group, or a chlorine atom;

5 R_2 is a hydrogen atom;

one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, while the other one of R_3 and R_4 is a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s) which is substituted with a dimethylamino group, an isopropylamino group, 1,1-dimethylpropylamino group, or t-butylamino group; a piperidinyl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a pyrrolidinyl group
10 which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); an azetidinyl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); or a cyclopentyl group which may be substituted with a methyl group or a hydroxymethyl group, wherein the piperidinyl group, the pyrrolidinyl group, and the azetidinyl group each independently may be further substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s); and

15 R_5 is a cyano group, a fluorine atom, or a methyl group.

For the combined preparation according to the invention, which is formed with two separate preparations, it is preferable that one or both of the two separate preparations is/are oral preparation(s) or parental preparation(s).

In the combined preparation according to the invention which is formed with two
20 separate preparations, preferably one preparation, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, is a preparation comprising:

- (a) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile;
- (b) 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-isopropylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- 25 (c) 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- (d) 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-methylpiperidin-3-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- 30 (e) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile;
- (f) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-5-carbonitrile;
- (g) 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[(1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)(hydroxy)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- 35 (h) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]ethanol;

- (i) (1S)-1-[4-((1S)-1-{[4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]-2-[(1-methylcyclopentyl)amino]ethanol;
- (j) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{[4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]ethanol;
- 5 (k) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{[4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]ethanol;
- (l) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{[5-fluoro-4-[8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]ethanol;
- (m) [4-((1S)-1-{[4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl](1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methanol;
- 10 (n) 1-[4-((1S)-1-{[4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]-2-(dimethylamino)-2-methylpropan-1-ol;
- (o) [4-((1S)-1-{[4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl](1-isopropylazetidin-3-yl)methanol; or
- 15 (p) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{[4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]ethanol,
- or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The combined preparation according to the invention which comprises two separate preparations may be further combined with at least one preparation including, together with a

20 pharmaceutically acceptable carrier or diluent, an antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents (here, the definition of each antitumor agent has the same meaning as defined above), or a

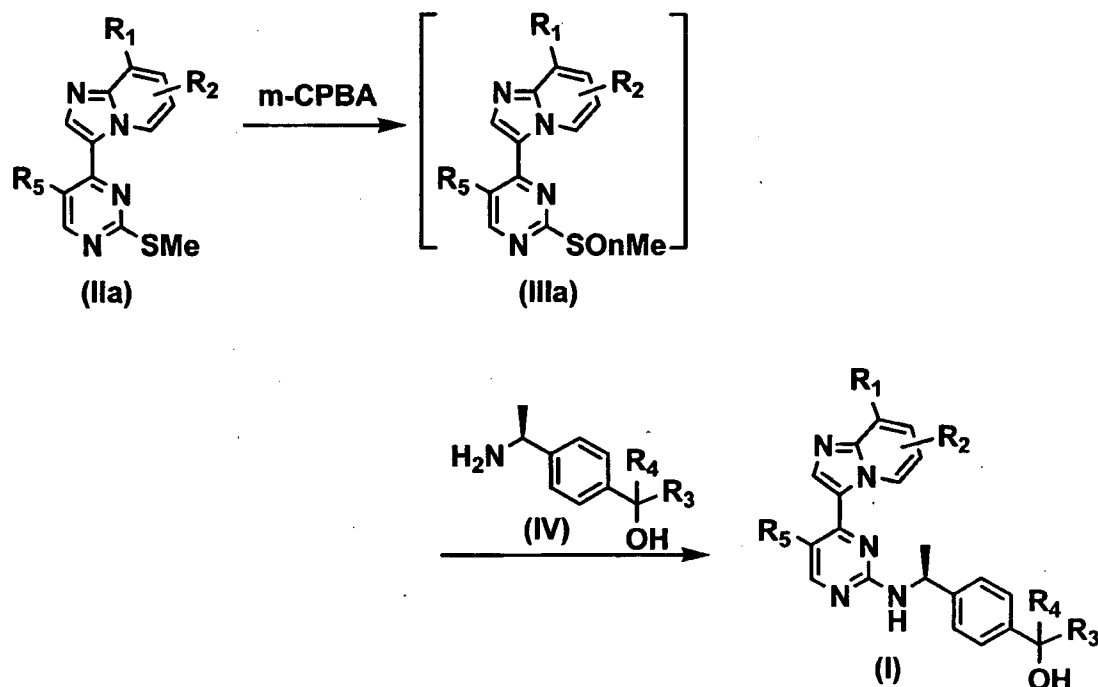
25 pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

- A pharmaceutical composition according to the invention preferably includes, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent,
- (a) 2-(((1S)-1-[4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl]ethyl)amino)-4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile;
- 30 (b) 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-[4-[hydroxy(1-isopropylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl]ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- (c) 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-[4-[hydroxy(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl]ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- (d) 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-[4-[hydroxy(1-methylpiperidin-3-yl)methyl]phenyl]ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- 35 (e) 2-(((1S)-1-[4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl]ethyl)amino)-4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile;

- (f) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-5-carbonitrile;
- (g) 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[(1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)(hydroxy)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- 5 (h) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol;
- (i) (1S)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]-2-[(1-methylcyclopentyl)amino]ethanol;
- (j) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol;
- 10 (k) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol;
- (l) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-{4-[(1S)-1-({5-fluoro-4-[8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl}ethanol;
- 15 (m) [4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl](1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methanol;
- (n) 1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]-2-(dimethylamino)-2-methylpropan-1-ol;
- (o) [4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl](1-isopropylazetidin-3-yl)methanol; or
- 20 (p) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-{4-[(1S)-1-({4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl}ethanol,
- or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

Hereinafter, representative processes for producing the compound of the present
 25 invention will be described.

Scheme 1a: Process for Producing Compound of Formula (I) from Compound of Formula
 (IIa)



Scheme 1a

The compound of Formula (I) according to the invention (where R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are the same as defined above) can be synthesized by first subjecting the compound of Formula (IIa) (where R_1 , R_2 , and R_5 are the same as defined above) to an oxidation reaction to obtain the compound of Formula (IIIa) (where R_1 , R_2 , and R_5 are the same as defined above, and n is 1 or 2) and then conducting a substitution reaction between the compound of Formula (IIIa) and phenethylamine represented by the above Formula (IV) (where R_3 and R_4 are the same as defined above).

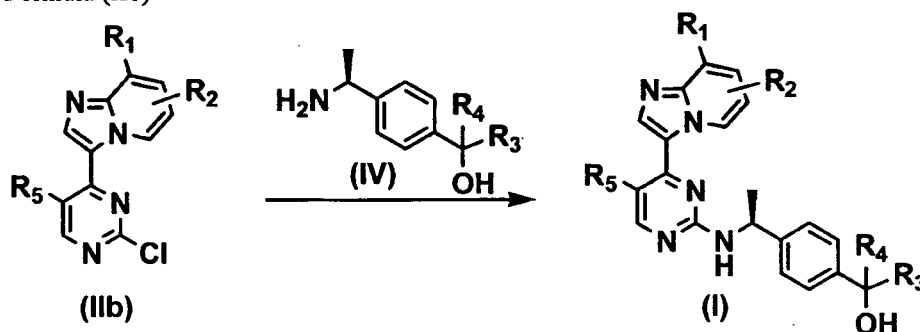
The compound of Formula (IIIa) can be synthesized by oxidizing the compound of Formula (IIa) in a solvent such as dichloromethane, chloroform, *N,N*-dimethylformamide, or the like, with the use of an oxidizing agent such as *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA), benzoyl peroxide, hydrogen peroxide solution, sodium periodate, or the like, preferably with the use of *m*-chloroperbenzoic acid. In the reaction, *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) is used in the amount of 2 to 5 moles, preferably 2 moles, to 1 mole of the compound of Formula (IIa). The reaction temperature can be appropriately selected by those having ordinary skill in the art in accordance with the starting compound used or the reaction solvent, but the reaction temperature is usually from 0°C to room temperature. The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased. In addition, the obtained compound of the above Formula (IIIa) can be subject to the following reaction without being separated and purified.

The substitution reaction between the compound of above Formula (IIIa) and phenethylamine of above Formula (IV) is preferably carried out in the presence of a base (e.g., an inorganic base such as potassium carbonate and sodium hydrogen carbonate, or an organic base such as triethylamine and diisopropylethylamine). The reaction solvent for use includes chloroform,

tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, and the like, and preferably includes chloroform and tetrahydrofuran. In the reaction, phenethylamine of above Formula (IV) is used in an amount of 0.5 to 3 moles, to 1 mole of the compound represented by Formula (IIIa). The reaction temperature can be appropriately selected by those having ordinary skill in the art in accordance with the starting compound used or the reaction solvent, but the reaction temperature is usually from room temperature to the boiling point of the solvent, preferably room temperature. The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased.

Scheme 1b: Process for Producing Compound of Formula (I) from Compound of

10 Formula (IIb)

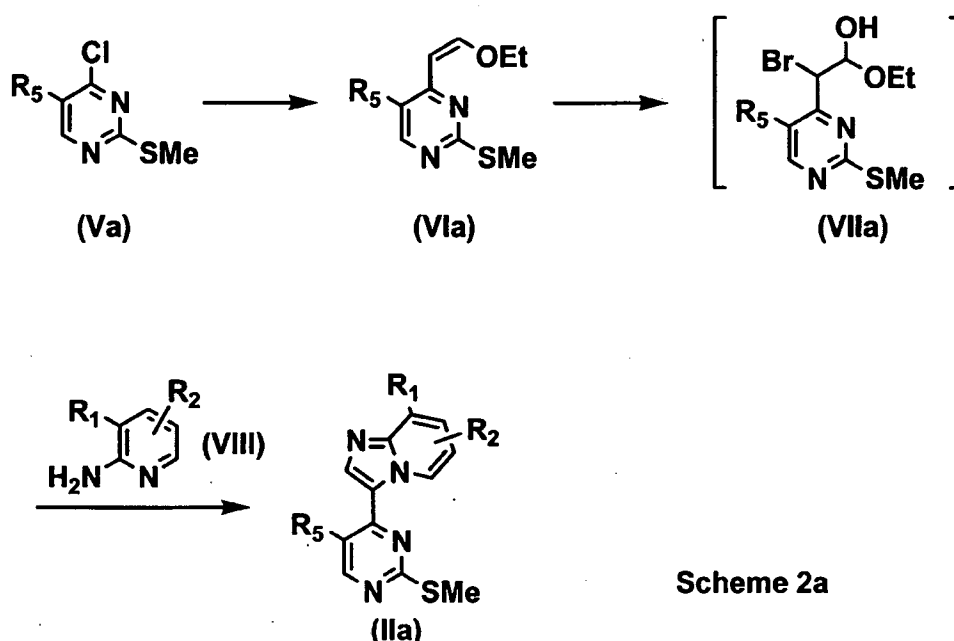


Scheme 1b

The compound of Formula (I) according to the invention (where R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are the same as defined above) can be synthesized by conducting a substitution reaction between the compound of Formula (IIa) (where R_1 , R_2 , and R_5 are the same as defined above) and phenethylamine represented by the above Formula (IV) (where R_3 and R_4 are the same as defined above).

The substitution reaction between the compound of above Formula (IIb) and phenethylamine of above Formula (IV) is preferably carried out in the presence of a base (e.g., an inorganic base such as potassium carbonate, sodium carbonate, sodium cesium, and sodium hydrogen carbonate, or an organic base such as triethylamine and diisopropylethylamine). The reaction solvent for use includes chloroform, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetoamide, N-methyl-2-pyrrolidinone, dimethylsulfoxide, and the like, and preferably includes N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetoamide, N-methyl-2-pyrrolidinone. In the reaction, phenethylamine of above Formula (IV) is used in an amount of 0.5 to 3 moles, to 1 mole of the compound represented by Formula (IIb). The reaction temperature can be appropriately selected by those having ordinary skill in the art in accordance with the starting compound used or the reaction solvent, but the reaction temperature is usually from room temperature to the boiling point of the solvent, preferably 80 to 200 °C. The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased.

Scheme 2a: Representative Process for Producing Compound of Formula (IIa)



Scheme 2a

The compound of above Formula (VIa) (where R₅ is the same as defined above) can be synthesized by Still coupling reaction between cis-1-ethoxy-2-tri-n-butyltin (which can be synthesized according to the method disclosed in J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 7365) and the compound of above Formula (Va) (where R₅ is the same as defined above), using dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) as a catalyst. The reaction solvent is preferably acetonitrile, and the reaction temperature is usually from room temperature to the boiling point of the solvent, and preferably the boiling point of the solvent. The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased.

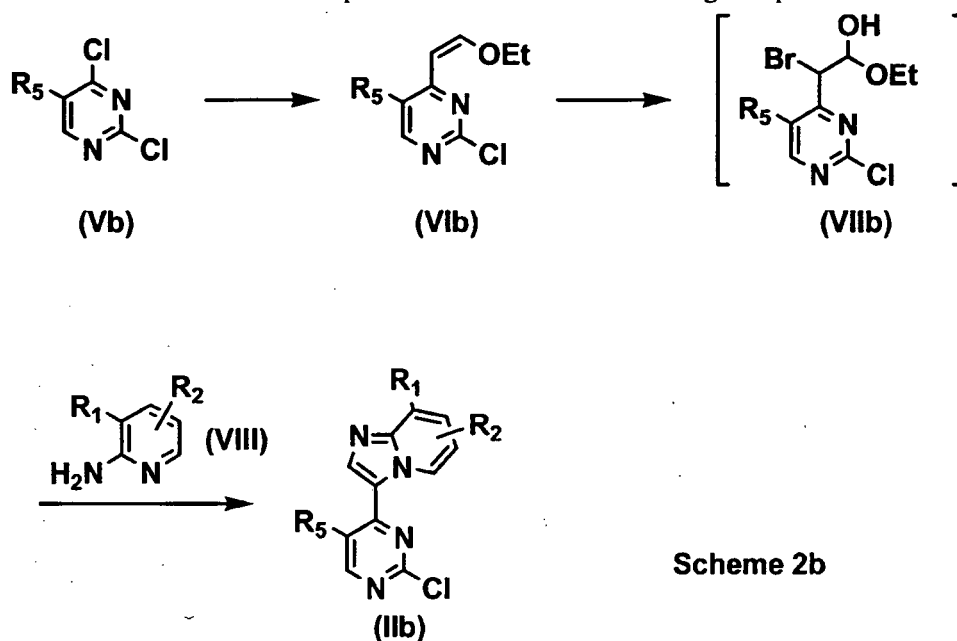
The compound of above Formula (VIIa) (where R₅ is the same as defined above) can be prepared by reacting the compound of above Formula (VIa) with N-bromosuccinimide in 1,4-dioxane. In the reaction, 1 to 3 mole(s), preferably 1 mole of N-bromosuccinimide, to 1 mole of the compound of Formula (VIa) is used. The reaction temperature can be appropriately selected by those having ordinary skill in the art in accordance with the starting compound used, but the reaction temperature is preferably from 0°C to room temperature. The reaction is usually completed in 1 to 12 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased. The obtained Compound of Formula (VIIa) can be subject to the subsequent reaction without further isolation and purification.

The compound of above Formula (IIa) (where R₁, R₂, and R₅ are the same as defined above) can be synthesized from the compound of above Formula (VIIa) and the compound of above Formula (VIII) (where R₁ and R₂ are the same as defined above) in 1,4-dioxane. In the reaction, 1 to 3 mole(s), preferably 1 mole of the compound of above Formula (VIII), to 1 mole of the compound of Formula (VIIa) is used. The reaction temperature can be appropriately selected by those having ordinary skill in the art in accordance with the starting compound used, but the reaction temperature is usually from room temperature to the boiling point of the solvent, and preferably from room temperature to 50°C.

The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased.

The compound of above Formula (Va), for example, is 4-chloro-2-(methylsulfanyl)-5-pyrimidinecarbonitrile, or the like, and the compound of above Formula (VIII), for example, is 2-amino-3-picoline, or the like. These compounds are either commercially available or can be synthesized from a commercially available compound by a method generally known by those having ordinary skill in the art or a method analogous thereto (Literature: International Publication WO2004/043936, page 32 – 33, etc.).

Scheme 2b: Representative Process for Producing Compound of Formula (IIb)

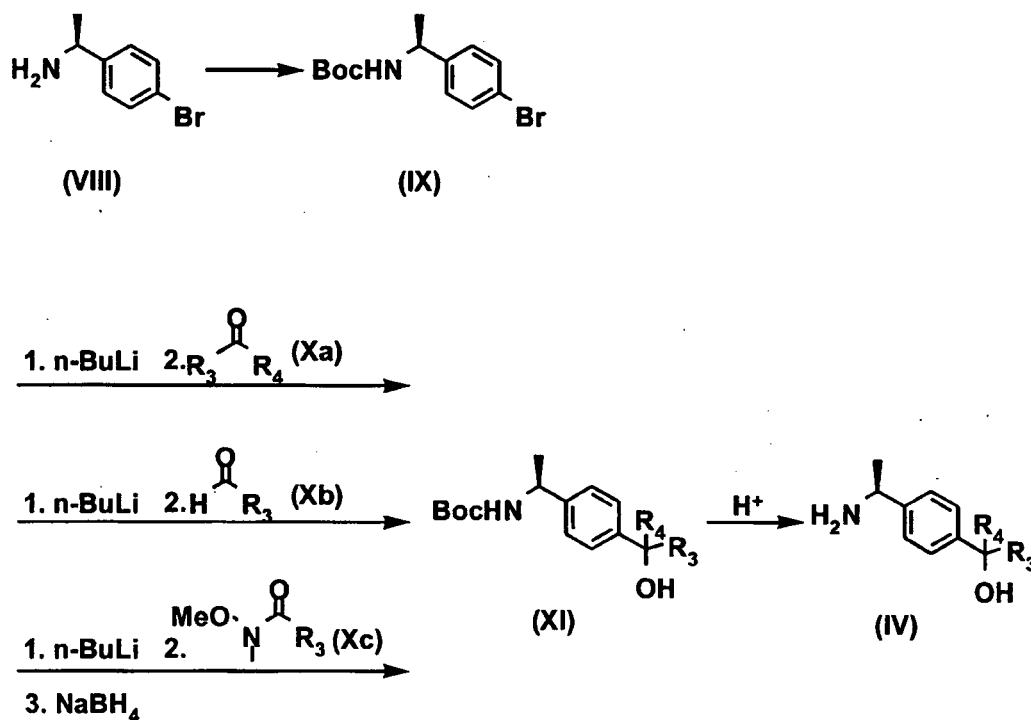


Scheme 2b

The compound of above Formula (IIb) (where R_1 , R_2 , and R_5 are the same as defined above) can be synthesized using the same method as shown in Scheme 2a from the compound of above Formula (Vb) (where R_5 is as defined above) as a starting material, in place of the compound of above Formula (Va) in Scheme 2a; refer to Scheme 2b.

The compound of above Formula (Vb), for example, is 2, 4-dichloro-5-methylpyridine, and the like, and also the compound of above Formula (VIII), for example, is 2-amino-picolin, and the like, both of which are either commercially available or can be synthesized from a commercially available compound by a method generally known by those having ordinary skill in the art or a method analogous thereto (Literature: International Publication WO2004/043936, page 32 to 33, etc.).

Scheme 3: Representative Process for Producing Compound of Formula (IV)



Scheme 3

The compound of above Formula (IX) (where Boc is a tert-butoxycarbonyl group) can be synthesized using commercially available (S)-(-)-1-(4-bromophenyl)ethan-1-amine (above compound (VIII)) in accordance with the method generally known by those having ordinary skill in the art (Literature: Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition, written by T.W. Greene, John Wiley & Sons Publication, page 518 – 524, etc.).

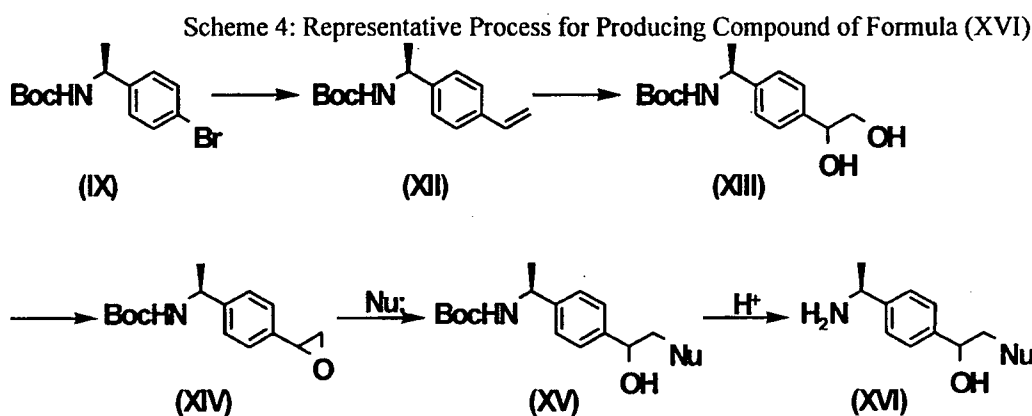
Next, the compound of above Formula (XI) (where Boc, R_3 , and R_4 , are the same as defined above) can be synthesized by first subjecting n-butyllithium to the compound of above Formula (IX) in tetrahydrofuran to obtain aryllithium as a reaction intermediate and then reacting with a ketone of above Formula (Xa) (where R_3 and R_4 are the same as defined above) or an aldehyde of above Formula (Xb) (where R_4 is the same as defined above), both of which are an electrophile. In the reaction, 2 to 5 moles, preferably 2 moles of n-butyllithium, to 1 mole of the compound of Formula (IX) is used. In addition, 1 to 3 mole(s) of the ketone of above Formula (Xa) or the aldehyde of above Formula (Xb), to 1 mole of the compound of Formula (IX) is used. The reaction temperature is usually from -78°C to 0°C , and preferably -78°C . The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased.

In addition, the compound of above Formula (XI) can also be synthesized by the following method. That is, the compound of above Formula (IX) is subject to n-butyllithium to obtain aryllithium as a reaction intermediate, which is then reacted with an electrophile such as Weinrebamide (Xc) (where R_3 is the same as defined above). The obtained compound is subjected to a reduction

reaction with the use of sodium boronhydride to synthesize the compound of above Formula (XI). In the reaction, 2 to 5 moles, preferably 2 moles of n-butyllithium, to 1 mole of the compound of Formula (IX) is used. In addition, 1 to 3 mole(s) of the amide of above Formula (Xc), to 1 mole of the compound of Formula (IX) is used. The reaction temperature is usually from -78°C to 0°C, and preferably -78°C. The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased. In the reduction reaction, 1 to 3 mole(s), preferably 1 mole of sodium boronhydride, to 1 mole of the compound of Formula (IX) is used.

The compound of above Formula (IV) (where R₃ and R₄ are the same as defined above) can be synthesized using the compound of above Formula (XI) in accordance with the method generally known by those having ordinary skill in the art (Literature: Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition, written by T.W. Greene, John Wiley & Sons Publication, page 518 – 524, etc.).

The compound of above Formula (Xa), for example, is 1-methyl-4-piperidone, or the like, and the compound of above Formula (Xb), for example, is benzyl 2-formylpyrrolidine-1-carboxylate, or the like. The compound of above Formula (Xc), for example, is benzyl 4-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate, or the like. These compounds are either commercially available or can be synthesized from a commercially available compound by a method generally known by those having ordinary skill in the art or a method analogous thereto (Literature: Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 3153, Pamphlet of International Publication WO03/011285, page 60 – 61, etc.).



Scheme 4

The compound of above Formula (XII) (where Boc is a tert-butoxycarbonyl group) can be obtained by subjecting to a coupling reaction the compound of above Formula (IX) (where Boc is the same as defined above) and potassium vinyltrifluoroborate or vinyltributyltin, in a solvent such as N,N-dimethylformamide, 1,4-dioxane, toluene, tetrahydrofuran, methanol, dimethoxyethane, or the like, in the presence of a palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) or dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II). When potassium vinyltrifluoroborate is used herein, the reaction is preferably carried out in the presence of an inorganic base such as sodium carbonate, sodium

hydrogen carbonate, or potassium carbonate, or an organic base such as triethylamine or diisopropylethylamine. In the reaction, the reaction temperature can be appropriately selected by those having ordinary skill in the art in accordance with the reagent used or the reaction solvent, but the reaction temperature is usually from room temperature to the boiling point of the solvent. The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased.

The compound of above Formula (XIII) (where Boc is the same as defined above) can be synthesized by subjecting the compound of above Formula (XII) to a dihydroxylation reaction in a mixed solvent of acetone and water with the use of osmium tetroxide and N-methylmorpholine N-oxide. It is preferable that the reaction is carried out usually from 0°C to room temperature. The reaction is usually completed in 1 to 48 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased.

An optically active substance of the compound of above Formula (XIII) can be synthesized by subjecting the compound of above Formula (XII) to a sharpless asymmetric dihydroxylation reaction (Literature: Chem, Rev., 1994, 94, 2483, etc.) with the use of AD-mix- α or β (available from Aldrich Corporation), instead of osmium tetroxide, as an oxidizing agent.

The compound of above Formula (XIV) (where Boc is the same as defined above) can be synthesized by selectively introducing a leaving group to a primary hydroxyl group of the compound of above Formula (XIII) and then subjecting the resultant to a cyclization reaction by heating, in a solvent such as dichloromethane, chloroform, toluene, tetrahydrofuran, or the like, in the presence of either an inorganic base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, or the like, or an organic base such as triethylamine, diisopropylamine, pyridine, or the like. In this case, a methanesulphonyl group, p-toluenesulfonyl group, or the like can be used as a leaving group. In the reaction of introducing a leaving group, 1 to 3 mole(s), preferably 1.1 moles of methanesulphonyl chloride or p-toluenesulfonyl chloride, to 1 mole of the compound of above Formula (XIII) is used. The reaction temperature is from 0°C to room temperature, and preferably 0°C. The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased.

The compound of above Formula (XV) (where Nu is a substituent derived from a nucleophilic agent such as a tert-butylamino group, and Boc is the same as defined above) can be synthesized by reacting an epoxide represented by the above Formula (XIV) with a nucleophilic agent in a solvent such as methanol, ethanol, or water. In the reaction, 1 mole to excessive amount, preferably about 10 moles of the nucleophilic agent, to 1 mole of the compound of above Formula (XV) is used. The reaction temperature can be appropriately selected by those having ordinary skill in the art in accordance with the starting compound used or the reaction solvent, but the reaction temperature is usually from room temperature to the boiling point of the solvent, and preferably from 40°C to the boiling point of the solvent. The reaction is usually completed in 1 to 24 hours, but the duration of the reaction can be appropriately increased or decreased. The nucleophilic agent in the reaction, for example, is tert-butylamine, piperazine, or the like. These are either commercially available or can be synthesized from a

commercially available compound by a method generally known by those having ordinary skill in the art or a method analogous thereto.

The compound of above Formula (XVI) (where Nu is the same as defined above) can be synthesized from the compound of above Formula (XV) in accordance with the method generally known by those having ordinary skill in the art (Literature: Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition, written by T.W. Greene, John Wiley & Sons Publication, page 518 – 524, etc.).

In the production processes described in the above Schemes 1 to 4, desirable compounds can also be obtained by using the method commonly used in synthetic organic chemistry such as protecting or deprotecting methods of functional groups [for example, see Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition, written by T.W. Greene, John Wiley & Sons Publication] as necessary.

Next, the PLK 1 inhibitory effect and cell proliferation inhibitory effect of the compound of Formula (I) will be explained.

1. Measurement of the inhibitory effect against PLK 1 activity (Method A)

(1) Preparation of PLK1-T210D

It has been known that 210th codon of human PLK1 which originally codes for threonine can be changed to an active type by altering the site into aspartic acid [Molecular and Cell Biology (Mol. Cell. Biol.), 17th edition, 3408 (1997)]. In order to obtain a human active type PLK1 protein, cDNA of mutated PLK1 (PLK1-T210D) of which the 210th codon codes for aspartic acid by substituting a base in the 210th codon of human PLK1 cDNA, was prepared. A baculovirus for which the N terminus of the PLK1-T210D cDNA is fused with GST (glutathione S-transferase) was prepared, and then the PLK1-T210D transfected into a *Spodoptera frugiperda* (Sf) 9 insect cell was highly expressed as a GST-fused protein. The cells were recovered and suspended in a lysis buffer (50mM tris-hydrochloric acid buffer (pH 7.4)/150mM sodium chloride/1mM EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid)/1mM dithiothreitol /0.1% polyoxyethylene sorbitan monolaurate) to break cells with sonicator, and supernatant was recovered after a centrifugation. The supernatant was reacted on glutathione sepharose beads, and then the beads were washed with a lysis buffer. Thereafter, the beads were reacted in a lysis buffer containing Precision Protease (available from GE Healthcare Bioscience Company) to recover supernatant.

(2) Measurement of PLK1-T210D activity

For the measurement of the PLK1-T210D activity, a synthetic peptide (arginine-arginine-arginine-aspartic acid-glutamic acid-leucine-methionine-glutamic acid-alanine-serine-phenylalanine-alanine-aspartic acid-glutamine-glutamic acid-alanine-lysine-valine) (SEQ. ID. NO.: 1) in which the serine surrounding sequence of the amino acid sequence No. 198 of CDC25C having been reported as the site for PLK1 substrate [EMBO Report, 3rd edition, 341 (2002)] is altered, was used as a substrate.

The reaction was carried out in accordance with the method of Toyoshima-Morimoto *et al.* [Nature, Vol. 410, 215 - 220, (2001)]. The volume of the reaction solution was 21.1 μ L and the composition of the reaction buffer was 20mM tris-hydrochloric acid buffer (pH 7.4) /10mM magnesium

chloride /0.5mM dithiothreitol /1mM EGTA (ethylene glycol-bis(beta-aminoethylether)-N,N,N',N',-tetraacetic acid). Thereto, purified PLK 1, 50 μ M of the substrate peptide, 50 μ M of non-labeled adenosine triphosphate (ATP), and 1 μ Ci of [γ - ^{33} P]-labeled ATP (2000 to 4000 Ci/mmole) were added to carry out the reaction at 25°C for 20 minutes. Then, 10 μ L of 350 mM phosphate buffer was added to the
5 reaction system to terminate the reaction. The resultant solution was spotted onto a multi-screen phosphocellulose filter on a 96-well plate. After washing the phosphocellulose filter with 75 mM phosphate buffer, the filter was dried to measure the radioactivity with a liquid scintillation counter. The non-labeled ATP and [γ - ^{33} P]-labeled ATP were purchased from Amersham Bioscience Corp., and the multi-screen phosphocellulose filter was purchased from Millipore Corp.

10 The addition of the compound according to the invention to the reaction system was carried out by adding 1.1 μ L of the solution prepared by preliminarily dissolving in dimethylsulfoxide at a 20-fold concentration of the final concentration. A control was provided by adding 1.1 μ L of dimethylsulfoxide to the reaction system.

15 IC_{50} value of the compound according to the invention for the PLK1-T210D activity was determined, and the results are shown in Table 1 below.

Table 1

EXAMPLE No. of Compounds according to the Present Invention	PLK1-T210D inhibitory effect (nM)
8	4.1
15	7.0
20	11

2. Measurement of inhibitory effect against PLK1 activity (Method B)

(1) Preparation of PLK1 (wild type)

Human PLK1 was purchased from Carna Biosciences Inc. According to the Product Information from Carna Biosciences Inc., the present enzyme is an enzyme obtained by preparing a baculovirus for which the N terminus of a full-length cDNA of a wild type PLK1 is fused with GST (glutathione S-transferase), followed by highly expressing PLK1 transfected into an insect cell as a GST-fused protein, and then carrying out a purification with the use of glutathione sepharose chromatography.

(2) Measurement of PLK1 (wild type) activity

For the measurement of the PLK1 activity, a synthetic peptide (arginine-arginine-arginine-aspartic acid-glutamic acid-leucine-methionine-glutamic acid-alanine-serine-phenylalanine-alanine-aspartic acid-glutamine-glutamic acid-alanine-lysine-valine) (SEQ. ID. NO.: 1) in which the serine surrounding sequence of the amino acid sequence No. 198 of CDC25C having been reported as the site for PLK1 substrate [EMBO Report, 3rd edition, 341 (2002)] is altered, was used as a substrate for the PLK1.

The reaction was carried out in accordance with the method as described by Toyoshima-Morimoto *et al.* [Nature, Vol. 410, 215 - 220, (2001)]. The volume of the reaction solution was 10.5 μ l and the composition of the reaction buffer was a 20 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4)/10 mM magnesium chloride/0.5 mM dithiothreitol/1 mM EGTA (ethylene glycol-bis(beta-aminoethylether-N,N,N',N'-tetraacetic acid). Thereto, purified PLK1, 20 μ M of the substrate peptide, 10 μ M of non-labeled adenosine triphosphate (ATP), and 0.3 μ Ci [γ -³³P]-labeled ATP (> 2500 Ci/mmol) were added to perform the reaction at a reaction temperature of 25°C for 120 minutes. Thereafter, 20 μ l of a 350 mM phosphate buffer was added to the reaction system to terminate the reaction, and the resultant solution was spotted onto a multi-screen phosphocellulose filter on a 384-well plate. After the phosphocellulose filter is washed with a 75 mM phosphate buffer and then dried, the radioactivity was measured with a liquid cintillation counter. The non-labeled and [γ -³³P]-labeled ATPs, and the multi-screen phosphocellulose filter were purchased from GE Healthcare Bio-Sciences, and Millipore Corporation, respectively.

Addition of the compound of the present invention to the reaction system was carried out by adding 0.5 μ l of the solution prepared by preliminarily dissolving the compound in dimethylsulfoxide at a 20-fold concentration of the final concentration. A control was provided by adding 0.5 μ l of dimethylsulfoxide to the reaction system.

IC₅₀ value of the compound of the present invention for the PLK 1 activity was determined, and the results are shown in Table 2 below.

Table 2

EXAMPLE No. of Compounds according to the Present Invention	PLK1 (Wild Type) Inhibitory Effect (nM)
2	2.3
8	1.4
15	1.4
26	1.8
27	2.6
28	2.2
29	10
35	3.4
37	2.4

As shown above, the same results on the inhibitory activity of the compound of the invention against PLK1 can be obtained by any of Method A and Method B, and it is clear that the inhibitory activity is remarkably high.

3. Measurement of the inhibitory effect against cell proliferation: Measurement of the inhibitory activity against PLK1 at Cellular Level

(1) Method of Cell Culture

For the measurement of the PLK 1 inhibitory activity of the compound at a cellular level, human uterine cervix cancer cell lines HeLaS3 cells were used. The HeLaS3 cell was obtained from American Type Culture Collection (ATTC), and cultured in a CO₂-incubator of saturated steam by using Dulbecco's Modified Eagle's Medium containing 10% fetal calf serum at 37°C in the presence of 5% CO₂.

(2) Measurement of Inhibitory Activity of the compound according to the invention

It has been reported that PLK 1 plays an important role in various stages of mitotic phase (M-phase) in mammalian cells (Nature Review Molecular Cell Biology (Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.), Vol. 5, 429, (2004)). In fact, when mammalian cells are treated with PLK 1 siRNA to control the expression level, the cell cycle progression is inhibited and thus the cells are arrested at M phase. At the time, when the phosphorylation level of 10th serine residue on histone H3, which is thought to be required for a chromosome condensation in M phase, is examined, then it is observed that the level is enhanced to a high level. Thus, after treating the cells with the compound according to the invention, the phosphorylation level of histone H3 was examined by the indirect fluorescent antibody technique; the M phase cells were identified by using the level thereof as an indicator to analyze the ratio of cells arrested at M phase; and further EC50 value of each compound was calculated to evaluate the PLK 1 inhibitory activity at a cellular level.

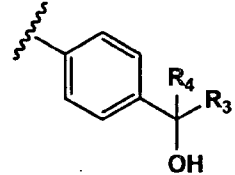
First, HeLaS3 cells were seeded into a lysine-treated 96-well plate (Falcon Corp.) in the proportion of 3,000 per one well, and allowed to stand still in the above-mentioned CO₂ incubator. 24 hours after the seeding, the compound according to the invention, which is diluted in series, was added into each well of the plate, and further allowed to stand still in the CO₂ incubator. 18 hours after the addition of the compound according to the invention, the culture medium containing the compound according to the invention in each well of the plate was removed, and then 100 μ L of ice-cold 100% methanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) was added, to carry out cell fixation for 10 minutes and treatment of increasing the membrane permeability. Subsequently, to the wells in which the methanol was removed, 50 μ L of 1% BSA/PBS was added, and then blocking was carried out for 30 minutes. Thereafter, for the primary antibody reaction, 50 μ L of 1% BSA/PBS containing a 2.5mg/mL Anti-phospho Histone H3 (Ser10) antibody (Upstate Corp.) was added to the wells, and the plate was left over at room temperature for 90 minutes. After terminating the reaction, each well was once washed with PBS; and for the second antibody reaction, 50 μ L of 1% BSA/PBS containing 1.5 mg/mL Cy5-labelled antirabbit IgG (H+L) antibody (Chemicon) and 10 ug/mL DAPI (Sigma) which is a nucleus staining reagent, was added, and further left over at room temperature for 90 minutes. After terminating the reaction, the reaction solution in wells was removed and replaced with 100 μ L of PBS, and then fluorescence images were captured by using IN Cell Analyzer 1000 (manufactured by GE Amersham) to analyze the ratio of M phase cells (Mitotic index) in each view. When the maximum value of the ratio of cells arrested at M phase which can be induced by each drug is assumed as 100%, the drug concentration required for inducing 50% out of that 100% is defined as EC₅₀.

EC₅₀ values obtained by the above-mentioned method are shown in Table 3 below.

Table 3

EXAMPLE No. of Compounds according to the Present Invention	Inhibitory effect against cell proliferation (nM)
2	2.6
8	4.6
15	4.0
20	5.0
26	2.9
27	4.0
28	3.5
29	5.7
35	11
37	13.9
EXAMPLE No. of Compounds disclosed in WO2006/025567	Inhibitory effect against cell proliferation (nM)
105	118.4
152	555.6
153	72.3

As shown in Table 3, since the compound of the invention exhibits a strong inhibitory effect against cell proliferation, it is considered to be extremely useful as an antitumor agent. As compared with the compounds disclosed in International Publication WO2006/025567, it is apparent that the compound of the invention exhibits remarkably more excellent inhibitory activity against cell proliferation, due to having the following partial structure:



As mentioned above, the compound according to the invention has an excellent PLK 1 inhibitory activity and also has a strong inhibitory effect against cell proliferation. Therefore, it is believed to be useful as an antitumor agent for strongly inhibiting the proliferation of cancerous cells. That is, a pharmaceutical composition containing the novel substituted aminopyrimidine derivative according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, or an antitumor agent containing the novel substituted aminopyrimidine derivative according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, is believed to be effective for the treatment of cancer patients. In addition, the pharmaceutical composition or the antitumor agent may contain pharmaceutically acceptable carriers or diluents. Here, the term "pharmaceutically acceptable carriers or diluents" refers to excipients [e.g., fats, bees wax, semi-solid or liquid polyol, natural or hydrogenated oil, etc.]; water (e.g., distilled water, especially distilled water for injection, etc.), physiological brine, alcohol

(e.g., ethanol), glycerol, polyol, aqueous glucose solution, mannitol, vegetable oil, or the like; additives [e.g. bulking agent, disintegrant, binder, lubricant, wetting agent, stabilizer, emulsifier, dispersant, preservative, sweetener, colorant, flavoring agent or aromatic substance, thickening agent, diluent, buffering substance, solvent or solubilizer, drug for attaining storage effect, salt for adjusting osmotic pressure, coating agent, or antioxidant], and the like.

The compound according to the invention can also be used as a prodrug containing ester. Here, the term "prodrug" generally refers to a derivative in which a certain drug molecule is chemically modified, which itself shows no physiological activity but after being administered *in vivo*, transforms back to its original drug molecule to exhibit drug efficacy. As the prodrug of the compound according to the invention, a compound of above Formula (I) in which the hydroxyl group is acylated with a phosphate group or the like can be exemplified. The prodrug and ester can be produced in accordance with the method commonly known or used by those having ordinary skill in the art.

Furthermore, for tumors suitable for expecting a therapeutic effect of the compound according to the invention, for example, human solid tumors and the like may be mentioned. Examples of the human solid tumors include cerebral cancer, head and neck cancer, esophageal cancer, thyroid cancer, small cell cancer, non-small cell cancer, breast cancer, gastric cancer, gall bladder/bile duct cancer, hepatic cancer, pancreatic cancer, colon cancer, rectal cancer, ovarian cancer, chorioepithelioma, uterine cancer, cervical cancer, renal pelvic/ureteral cancer, urinary bladder cancer, prostate cancer, penile cancer, testicular cancer, embryonal cancer, Wilms' tumor, skin cancer, malignant melanoma, neuroblastoma, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, soft tissue sarcoma, and the like.

Next, the "pharmaceutically acceptable salt or ester thereof" described above will be explained.

When the compound according to the invention is used as an antitumor agent or the like, the compound can be used in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof. Typical examples of the pharmaceutically acceptable salt include inorganic acid salts such as salts with alkali metals, e.g., sodium, potassium, and the like, hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate, carbonate, hydrogen carbonate, and hyperchlorate; organic acid salts such as acetate, propionate, lactate, maleate, fumarate, tartrate, malate, citrate, and ascorbate; sulfonates such as methanesulfonate, isethionate, benzenesulfonate, and toluenesulfonate; acidic amino acid salts such as aspartate and glutamate; and the like. A preferred salt of the compound according to the invention is a hydrochloride salt, and the like.

Preparation of the pharmaceutically acceptable salts of the compound according to the invention can be carried out by appropriately combining methods that are conventionally used in the field of organic synthetic chemistry. Specifically, a method of neutrally titrating a solution of the compound according to the invention in a free form using an alkaline solution or an acidic solution, or the like, may be mentioned.

Examples of the ester of the compound according to the invention include methyl ester, ethyl ester, and the like. These esters can be prepared by esterifying a free carboxyl group according to standard methods.

For the administration form used when administering the compound according to the invention as an antitumor agent or the like, various forms can be selected. For example, oral preparations such as tablet, capsule, powder, granule, and liquid; and sterilized liquid parenteral preparations such as solution and suspension, and the like may be mentioned.

5 Here, solid preparations can be prepared, without modifications, in the form of tablet, capsule, granule, or powder according to standard methods, but can be also prepared using appropriate additives. Examples of the additives include sugars such as lactose and glucose; starches such as those from corn, wheat, and rice; fatty acids such as stearic acid; inorganic salts such as sodium metasilicate, magnesium aluminate, and anhydrous calcium phosphate; synthetic polymers such as
10 polyvinylpyrrolidone and polyalkylene glycol; fatty acid salts such as calcium stearate and magnesium stearate; alcohols such as stearyl alcohol and benzyl alcohol; and synthetic cellulose derivatives such as methylcellulose, carboxymethylcellulose, ethylcellulose, and hydroxypropylmethylcellulose. In addition to these, generally used additives such as water, gelatin, talc, vegetable oils, and gum arabic, and the like, may also be mentioned.

15 These solid preparations such as tablet, capsule, granule, and powder may usually contain 0.1 to 100% by weight, preferably 5 to 100% by weight, of the active ingredient.

Liquid preparations can be prepared in the form of suspension, syrup, injectable preparation, or the like, using appropriate additives which are generally used for liquid preparations, such as water, alcohols, plant-derived oils e.g., soybean oil, peanut oil, sesame oil, and the like.

20 In particular, examples of appropriate solvent or diluent useful in the case of parenterally administering via intramuscular injection, intravenous injection, or subcutaneous injection, include distilled water for injection, aqueous solution of lidocaine hydrochloride (for intramuscular injection), physiological brine, aqueous glucose solution, ethanol, fluid for intravenous injection (e.g., aqueous solution of citric acid, sodium citrate, and the like), electrolyte solution (e.g., fluid for infusion or for
25 intravenous injection), and the like, and mixed solutions thereof.

These injectable preparations may be in a form of powder or compound with suitable additives which is to be dissolved at the time of use, in addition to the form that preliminarily dissolved. Such injectable liquid can usually contain 0.1 to 10% by weight of the active ingredient.

30 The liquid for oral administration, such as suspension, syrup or the like, can contain 0.5 to 10% by weight of the active ingredient.

For the treatment according to the invention, the preferred course of medication may be varied in accordance with the administration form of the compound represented by Formula (I), the kind of compound represented by Formula (I) to be used, the formulation comprising the compound represented by Formula (I) to be used; the kind, administration form, and formulation of other antitumor
35 agent(s) to be used in combination; and cancerous cells to be treated and the conditions of the patient. The most suited treatment under a predetermined condition can be determined by those having ordinary skill in the art on the basis of a commonly used therapy course and/or considering the present specification.

The preferred amount of the compound according to the invention to be administered in practice can be appropriately increased or decreased in accordance with the kind of the compound to be used, the kind of the composition mixed, the frequency of administration, the specific site to be treated, and conditions of the patient. For example, the daily dose for an adult is, in the case of oral
5 administration, 10 to 500 mg, and in the case of parenteral administration, preferably intravenous injection, 10 to 100 mg, per day. In addition, the dose frequency may vary depending on the mode of administration and symptoms, but the administration can be conducted once, or divided into 2 to 5 portions.

The course of the compound represented by the Formula (I) and other antitumor agents to
10 be used in combination is not particularly limited, but can be appropriately determined in accordance with the public literature as necessary by those having ordinary skill in the art.

Examples

Hereinafter, the present invention will be described in more detail with reference to
15 Examples, but the invention is not intended to be limited by the Examples by any means. In Examples, thin layer chromatography was performed using Silica gel 60F₂₅₄ (Merck & Co., Inc.) or NH (Fuji Silysia Chemical, Ltd.) for the plate, and a UV detector for the detection. Wakogel™C-300 or C-200 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), NH (Fuji Silysia Chemical, Ltd.), Biotage Si or Biotage NH (Biotage), or Purif-Pack (MORITEX) was used as the silica gel for column. In a preparative reversed phase liquid
20 chromatography, CombiPrep Pro C18 (YMC) was used for a column, and 0.1% trifluoroacetic acid aqueous solution and 0.1% trifluoroacetic acid acetonitrile solution were used for a mobile phase. For the MS spectra, JMS-SX102A (JEOL, Co. Ltd.), or QUATTRO II (Micromass) was used, or for the LC-MS, ZMD (Micromass) was used, for the measurement. For the NMR spectra, dimethylsulfoxide was used as the internal standard in the case of measuring in a deuterated dimethylsulfoxide solution,
25 tetramethylsilane was used as the internal standard in the case of measuring in a deuterated chloroform solution, and methanol was used as the internal standard in the case of measuring in a deuterated methanol solution. In addition, a spectrometer such as Mercury 400 (400 MHz; Varian, Inc.), Inova 400 (400 MHz; Varian, Inc.), or JNM-AL400 (400 MHz; JEOL, Co. Ltd.) was used for the measurement. All δ values were expressed in ppm.

30 The meanings of the abbreviations used in Examples are given below.

s: Singlet

d: Doublet

dd: Double doublet

t: Triplet

35 dt: Double triplet

q: Quartet

dq: Double quartet

quint: Quintet

m: Multiplet

br: Broad

brs: Broad singlet

J: Coupling constant

5 Hz: Hertz

DMSO-d₆: Deuterated dimethylsulfoxide

CDCl₃: Deuterated chloroform

CD₃OD: Deuterated methanol

RT: Retention time

10 Hereinbelow, structural formulae of compounds of Examples 1 to 38 will be shown in Tables 4 to 8. In the tables, compounds marked with * near by an asymmetric carbon atom to which R₃, R₄, and OH are bonded, indicate that one of their asymmetric carbon atoms is in an R-form and the other one is in an S-form.

15 However, Examples 13 to 16 are shown as follows. In Table 5, compounds marked with ** near by an asymmetric carbon atom to which R₃, R₄, and OH are bonded, indicate that the asymmetric carbon atoms are the same isomers of either an R-form or an S-form. Meanwhile, compounds marked with *** indicate that their asymmetric carbon atoms are the same isomers of either an R-form or an S-form, but they are the different isomers from the compounds marked with **.

Table 4

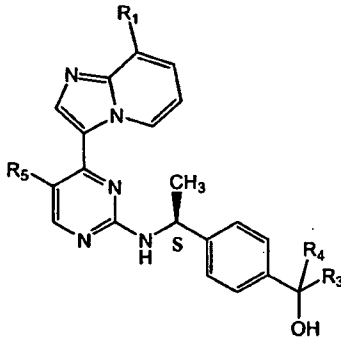
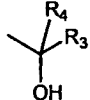
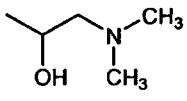
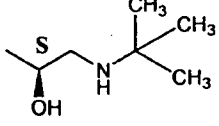
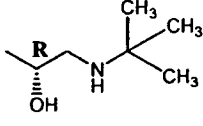
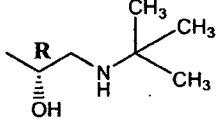
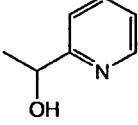
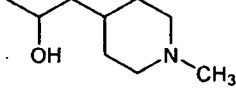
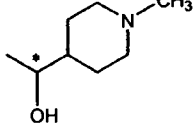
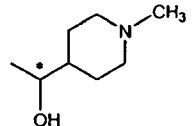
			
Example	R ₁	R ₅	
1	CH ₃	CN	
2	CH ₂ CH ₃	CN	
3	CH ₂ CH ₃	CN	
4	CHF ₂	CN	
5	CH ₃	CN	
6	CH ₃	CN	
7	CH ₂ CH ₃	CN	
8	CH ₂ CH ₃	CN	

Table 5

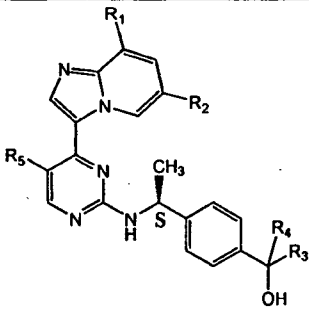
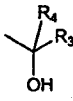
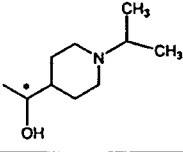
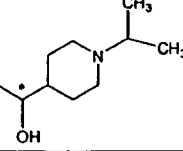
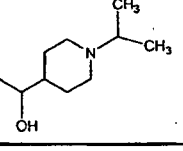
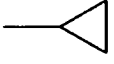
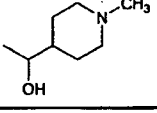
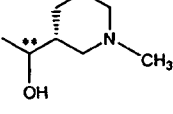
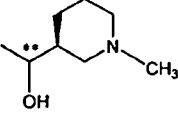
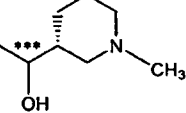
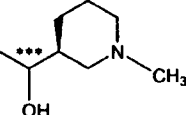
				
Example	R ₁	R ₂	R ₅	
9	CH ₂ CH ₃	H	CN	
10	CH ₂ CH ₃	H	CN	
11	CH ₂ CH ₃	Br	CN	
12		H	CN	
13	CH ₂ CH ₃	H	CN	
14	CH ₂ CH ₃	H	CN	
15	CH ₂ CH ₃	H	CN	
16	CH ₂ CH ₃	H	CN	

Table 6

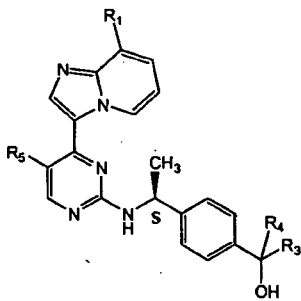
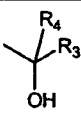
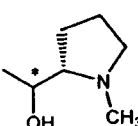
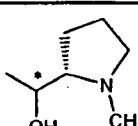
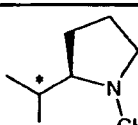
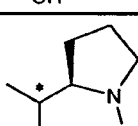
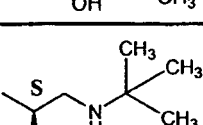
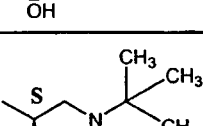
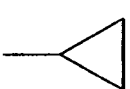
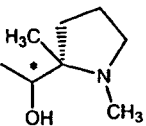
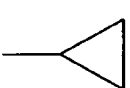
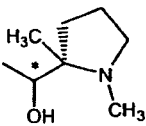
			
Example	R ₁	R ₅	
17	CH ₃	CN	
18	CH ₃	CN	
19	CH ₂ CH ₃	CN	
20	CH ₂ CH ₃	CN	
21	CHF ₂	CN	
22	Cl	CN	
23		CN	
24		CN	

Table 7

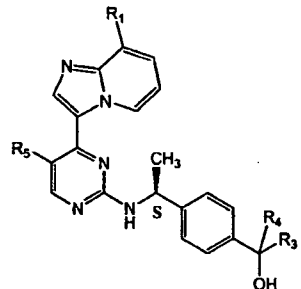
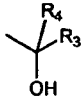
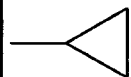
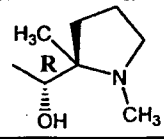
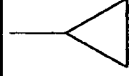
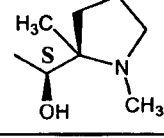
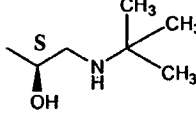
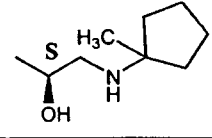
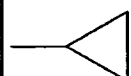
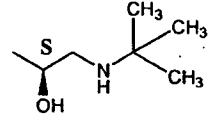
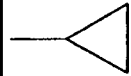
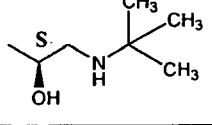
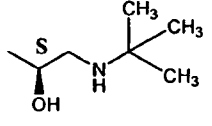
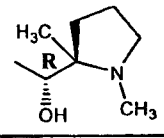
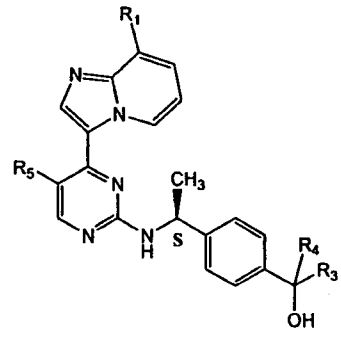
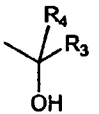
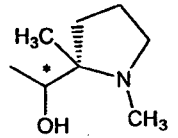
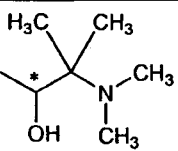
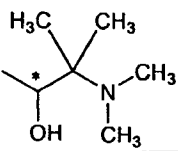
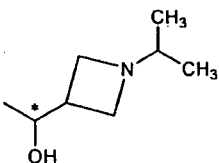
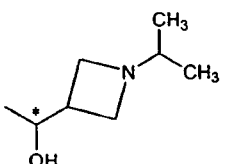
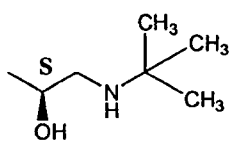
			
Example	R ₁	R ₅	
25		CN	
26		CN	
27	Cl	F	
28	Cl	F	
29		CH ₃	
30		F	
31	CF ₃	F	
32	Cl	F	

Table 8

			
Example	R ₁	R ₅	
33	Cl	F	
34	Cl	F	
35	Cl	F	
36	Cl	F	
37	Cl	F	
38	CHF ₂	F	

EXAMPLE 1

Synthesis of 2-[(1S)-1-{4-[2-(dimethylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino]-4-(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile [1] (hereinafter, referred to as the compound [1])

(1) 2 g of S-(-)-1-(4-bromophenyl)ethylamine was dissolved in 20 mL of chloroform, and 4.18 mL of triethylamine was added. Thereto, 2.62 g of di-tert-butyl dicarbonate was added under an ice-cold condition, and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction solution was diluted in 300 mL of ethyl acetate and washed with water and saturated brine in that order, and the resulting organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was dissolved in a small amount of chloroform and solidified with hexane, to obtain 2.6 g of tert-butyl[(1S)-1-(4-bromophenyl)ethyl]carbamate [1-1] (hereinafter, referred to as the compound [1-1]) as a white solid.

(2) A mixture of 600 mg of the compound [1-1], 75 mg of dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II), 743 μ L of tributyl(1-ethoxyvinyl)tin, and 3 mL of 1,4-dioxane, was stirred overnight at 100°C. After standing to cool, the insolubles were filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 8/2) to obtain 367 mg of tert-butyl[(1S)-1-(4-acetylphenyl)ethyl]carbamate [1-2] (hereinafter, referred to as the compound [1-2]) as a colorless solid.

(3) 984 mg of benzyl tributyl ammonium bromide was dissolved in a mixed solvent of 3 mL of chloroform and 2 mL of methanol, and then 141 μ L of bromine was added. Thereto, a solution prepared by dissolving 363 mg of the compound [1-2] in a mixed solvent of 4 mL of chloroform and 0.8 mL of methanol was added. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 40°C. After standing to cool, water was added to the reaction solution, which was extracted with chloroform. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 7/3), to obtain 170 mg of tert-butyl[(1S)-1-[4-(bromoacetyl)phenyl]ethyl]carbamate [1-3] (hereinafter, referred to as the compound [1-3]) as a colorless oily product.

(4) 50 mg of the compound [1-3] was dissolved in 0.5 mL of N,N-dimethylformamide, and 365 μ L of dimethylamine (2.0 M tetrahydrofuran solution) was added thereto. The mixture was stirred overnight at room temperature, and then to the reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by preparative thin-layer chromatography, to obtain 26.3 mg of tert-butyl[(1S)-1-[4-(N,N-dimethylglycyl)phenyl]ethyl]carbamate [1-4] (hereinafter, referred to as the compound [1-4]) as a colorless oily product.

(5) 26.3 mg of the compound [1-4] was dissolved in 1.5 mL of methanol, 16.2 mg of sodium borohydride was added thereto, and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature.

To the reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the solution was extracted with a mixed solvent of chloroform and methanol (mixing ratio: 9/1). The organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure, to obtain tert-butyl((1S)-1-{4-[2-(dimethylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)carbamate [1-5] (hereinafter, referred to as the compound [1-5]). The compound [1-5] was used in the subsequent reaction without further purification.

(6) 10 g of 4-[(Z)-2-ethoxyvinyl]-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbonitrile (synthesized according to the method disclosed in International Publication WO2006/025567, pages 90 – 91) was dissolved in a mixed solvent of 150 mL of 1,4-dioxane and 30 mL of water and then 8.04 g of N-bromosuccinimide was added thereto under an ice-cold condition, and the mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. To the reaction solution, 4.89 g of 2-amino-3-picoline was added, and the mixture was further stirred for 2.5 hours. 200 mL of water was added to the reaction solution to extract with 2 L of a mixed solvent of chloroform and methanol (mixing ratio: 9/1). The organic layer was washed with water, and dried over anhydrous magnesium sulfate. Thereafter, the insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in a small amount of chloroform and solidified with hexane to obtain 4.02 g of 4-(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carbonitrile [1-6] (hereinafter, referred to as the compound [1-6]) as a light brown solid.

(7) 20.1 mg of the compound [1-6] was dissolved in 1.5 mL of chloroform and then 24.7 mg of m-chloroperbenzoic acid was added thereto under an ice-cold condition, and the mixture was stirred for 30 minutes at 0°C. To the reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added, and the solution was extracted with chloroform. The resulting organic layer was washed with saturated brine, and then dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain the oxidized form of the compound [1-6]. In a separate flask, the compound [1-5] was dissolved in 1.5 mL of chloroform, and 1.5 mL of trifluoroacetic acid was added thereto. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was dissolved in methanol, which was passed through a weak anion exchange resin (Bond Elut Regular type PSA, GL Sciences Inc.) to remove the trifluoroacetic acid, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in 0.5 mL of tetrahydrofuran, and to the resultant solution was added a solution prepared by mixing 9.9 µL of triethylamine and the previously obtained oxidized form in 1 mL of chloroform, and the solution was stirred for 3 hours at room temperature. To the reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the solution was extracted with chloroform. The resulting organic layer was washed with saturated brine, and then dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and then purified by preparative thin-layer chromatography (developing solvent: chloroform/methanol = 20/1), to obtain 14.5 mg of the title compound [1] as a yellow solid.

The spectral data of the compound [1] are presented below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.64 - 9.62 (m, 1H×1/5), 8.95 - 8.74 (m, 1H+1H×4/5), 8.56 (s, 1H×1/5), 8.53 (s, 1H×4/5), 7.43 - 7.15 (m, 5H), 6.64 - 6.63 (m, 1H), 6.02 - 6.01 (m, 1H×4/5), 5.85 - 5.76 (m, 1H×1/5), 5.42 - 5.33 (m, 1H+1H×1/5), 5.16 - 5.12 (m, 1H×4/5), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 2.69 (s, 1H×3/5), 2.64 (s, 2H+1H×2/5), 2.36 (s, 3H), 2.03 - 1.80 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.8Hz, 3H)

5 mass: 442 (M+1)⁺.

EXAMPLE 2

Synthesis of 2-[(1S)-1-{4-[(1S)-2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino]-4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile [2]
10 (hereinafter, referred to as the compound [2])

(1) A mixture of 1.0 g of the compound [1-1], 892 mg of potassium vinyltrifluoroborate, 468 mg of dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II), 10 mL of 2.0M aqueous sodium carbonate solution, and 20 mL of N,N-dimethylformamide, was stirred overnight at 90°C. After standing to cool, water was added to the reaction solution, which was extracted with ethyl acetate. The resulting organic
15 layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/0-75/25), to obtain 485 mg of tert-butyl[(1S)-1-(4-vinylphenyl)ethyl]carbamate [2-1] (hereinafter, referred to as the compound [2-1]) as a white solid.

(2) 25.3 g of AD-mix-alpha (available from Aldrich Corporation) was added to a mixed solvent of 110 mL of tert-butanol and 110 mL of water to prepare a suspension. Thereto, 4.34 g of the compound [2-1] was added under an ice-cold condition, and the mixture was stirred for 24 hours at the same temperature. 25 g of sodium sulfite was added to the reaction solution, which was stirred for 30
20 minutes at 0°C, and then extracted with chloroform. The resulting organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/0 - 90/10), to obtain 4.32 g of tert-butyl[(1S)-1-{4-[(1S)-1,2-dihydroxyethyl]phenyl}ethyl]carbamate [2-2] (hereinafter, referred to as the compound [2-2]) as a white
25 solid.

(3) 4.32 g of the compound [2-2] was dissolved in 50 mL of pyridine, and 3.66 g of p-toluenesulfonyl chloride was added thereto under an ice-cold condition. The reaction mixture was stirred overnight at 0°C, water was added thereto, and then the mixture was extracted with ethyl acetate, and the resulting organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and then the obtained residue was purified by silica gel column
30 chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 50/50 - 0/100), to obtain 6.52 g of (2S)-2-{4-[(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl]phenyl}-2-hydroxyethyl 4-methylbenzenesulfonate [2-3] (hereinafter, referred to as the compound [2-3]) as a colorless amorphous.

(4) 6.52 g of the compound [2-3] was dissolved in 44.4 mL of chloroform, a solution prepared by dissolving 2.4 g of sodium hydroxide in 5.54 mL of water was added, and 203 mg of tetrabutylammonium hydrogen sulfate was added thereto. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, water was added thereto, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: 50% chloroform-hexane/ethyl acetate = 100/0 - 75/25), to obtain 4.4 g of tert-butyl((1S)-1-{4-[(2S)-oxiran-2-yl]phenyl}ethyl)carbamate [2-4] (hereinafter, referred to as the compound [2-4]) as a white solid.

(5) 4.4 g of the compound [2-4] was dissolved in 40 mL of ethanol, 20 mL of tert-butylamine was added thereto, and the mixture was stirred for 3 days at 50°C. The reaction solution was concentrated, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/0 - 0/100), to obtain 3.1 g of tert-butyl((1S)-1-{4-[(1S)-2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)carbamate [2-5] (hereinafter, referred to as the compound [2-5]) as a white solid.

(6) 4.89 g of 4-[(Z)-2-ethoxyvinyl]-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbonitrile (synthesized according to the method disclosed in International Publication WO2006/025567, page 90 to 91) was dissolved in a mixed solvent of 50 mL of 1,4-dioxane and 5 mL of water, then 3.93 g of N-bromosuccinimide was added under an ice-cold condition, and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. To the reaction solution was added 2.7 g of 3-ethylpyridine-2-amine (synthesized according to the method disclosed in International Publication WO2006/025567, page 142), and the solution was stirred overnight at room temperature. To the reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, the solution was extracted with chloroform, and the resulting organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Diethylether was added to the resulting residue, and the resultant solution was stirred for 3 hours. Thus produced solid was taken by filtration and dried under reduced pressure to obtain 4.46 g of 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carbonitrile [2-6] (hereinafter, referred to as the compound [2-6]) as a pale yellow solid.

(7) 2 g of the compound [2-6] was dissolved in 150 mL of chloroform, and 1.95 g of m-chloroperbenzoic acid was added thereto under an ice-cold condition. The mixture was stirred for 30 minutes at 0°C. To the reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the solution was extracted with chloroform. The obtained organic layer was washed with saturated brine, and then dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure, to obtain an oxidized form of the compound [2-6]. In a separate flask, the compound [2-5] was dissolved in 20 mL of chloroform, and 10 mL of trifluoroacetic acid was added thereto under an ice-cold condition. The reaction solution was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was dissolved in 20 mL of tetrahydrofuran, and a solution prepared by mixing 25 mL of triethylamine and the

previously obtained oxidized form in 20 mL of chloroform was added thereto, and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. To the reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the solution was extracted with a mixed solvent of chloroform and methanol (mixing ratio: 9/1). The obtained organic layer was washed with water and then washed with anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/0 - 90/10), to obtain 1.2 g of the title compound [2] as a pale yellow solid. 803 mg of the compound [2] was suspended in 20 mL of ethanol, and 1.66 mL of a 1N aqueous hydrochloric acid solution was added thereto, to give a homogeneous solution. The mixture was concentrated under reduced pressure, and 20 mL of ethanol was added to the resulting residue, and the resultant solution was re-concentrated under reduced pressure. Thus produced solid was dried under reduced pressure at 40°C, and 835 mg of hydrochloride salt of the title compound [2] was obtained as a pale yellow solid.

The spectral data of the compound [2] are presented below.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.99 (d, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 9.10 (d, J = 6.3Hz, 1H×1/2), 9.04 (d, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 8.99 (d, J = 7.8Hz, 1H×1/2), 8.89 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H×1/2), 8.64 (s, 1H×1/2), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 7.07 (t, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 6.10 (m, 1H), 5.24 (t, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 5.15 (t, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 4.87 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 3H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 1.53 (d, J = 7.3Hz, 3H×1/2), 1.50 (d, J = 6.8Hz, 3H×1/2), 1.33 (t, J = 7.6Hz, 3H×1/2), 1.30 (t, J = 7.3Hz, 3H×1/2), 1.29 (s, 9H×1/2), 1.26 (s, 9H×1/2)

mass: 484 (M+1)⁺.

EXAMPLE 3

Synthesis of 2-(((1S)-1-{4-[(1R)-2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile [3] (hereinafter, referred to as the compound [3])

(1) 2.5 g of tert-butyl(((1S)-1-{4-[(1R)-2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)carbamate [3-1] (hereinafter, referred to as the compound [3-1]) was obtained as a white solid from 4.14 g of the compound [2-1] and 24 g of AD-mix-β (available from Aldrich Corporation) according to the methods of Example 2-(2) to (5).

(2) 1.17 g of hydrochloride salt of the compound [3] was obtained as a pale yellow foamy product from 1.5 g of the compound [2-6] and 1.56 g of the compound [3-1] according to the method of Example 2-(7).

The spectral data of the compound [3] are presented below.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.98 (d, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 9.04 (d, J = 8.3Hz, 1H), 9.01 (d, J = 8.3Hz, 1H×1/2), 8.97 - 8.92 (m, 1H), 8.76 (s, 1H×1/2), 8.76 (s, 1H×1/2), 8.71 (s, 1H×1/2), 7.49 (d, J = 6.3Hz, 1H×1/2), 7.44 - 7.37 (m, 5H), 7.21 (t, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 7.08 (t, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 6.11 (brs, 1H×1/2), 5.27 - 5.20 (m, 1H×1/2), 5.17 - 5.10 (m, 1H×1/2), 4.89 - 4.85 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m,

3H+1H×1/2), 2.91 - 2.80 (m, 1H×1/2), 1.53 - 1.49 (m, 3H), 1.34 - 1.30 (m, 3H), 1.28 (s, 9H×1/2), 1.25 (s, 9H×1/2).

mass: 484 (M+1)⁺.

5 EXAMPLE 4

Synthesis of 2-(((1S)-1-{4-[(1R)-2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-5-carbonitrile [4] (hereinafter, referred to as the compound [4])

(1) 7.15 g of 4-(8-formylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carbonitrile [4-1] (hereinafter, referred to as the compound [4-1]) was obtained as a light brown solid from 5.69 g of 2-amino-3-formylpyridine and 10 g of 4-[(Z)-2-ethoxyvinyl]-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbonitrile according to the method of Example 1-(6).

(2) 5 g of the compound [4-1] was suspended in 200 mL of chloroform, then 7.8 mL of bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride was added thereto under an ice-cold condition, and the mixture was stirred at the same temperature. After about 30 minutes, the reaction mixture which has turned into a clear brown solution was further stirred for 30 minutes, and then 300 mL of a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added thereto. The organic layer and the aqueous layer were separated, and the aqueous layer was extracted with a mixed solvent of chloroform and methanol (mixing ratio: 9/1). The resultant was combined with the previous organic layer, which was washed with water and dried over anhydrous magnesium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate = 100/0 - 30/70). The solvent was distilled off, then dissolved in a small amount of chloroform, and hexane was added thereto to be solidified, thereby obtaining 2.03 g of 4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-2-(methylthio)pyrimidine-5-carbonitrile [4-2] (hereinafter, referred to as the compound [4-2]) as a light brown solid.

(3) 12 mg of the title compound [4] was obtained as a white foamy product from 20 mg of the compound [4-2] and 21 mg of the compound [3-1] according to the method of Example 1-(7).

The spectral data of the compound [4] are presented below.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.20 (d, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 9.09 (d, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 9.05 (d, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 8.96 (d, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 8.78 (s, 1H×1/2), 8.77 (s, 1H×1/2), 8.74 (s, 1H×1/2), 8.63 (s, 1H×1/2), 7.86 (d, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 7.78 (d, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 7.51 (t, J = 54.6Hz, 1H×1/2), 7.45 (t, J = 54.1Hz, 1H×1/2), 7.37 - 7.29 (m, 5H+1H×1/2), 7.12 (t, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 5.30 - 5.04 (m, 2H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 1.54 - 1.49 (m, 3H), 1.00 (s, 9H×1/2), 0.94 (s, 9H×1/2).

mass: 506 (M+1)⁺.

35 EXAMPLE 5

Synthesis of 2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(pyridin-2-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile [5] (hereinafter, referred to as the compound [5])

(1) 500 mg of the compound [1-1] was dissolved in 10 mL of tetrahydrofuran and cooled to -78°C. Thereafter, 2.33 mL of n-butyllithium (1.57M hexane solution) was added thereto. After the 1 hour stirring at the same temperature, 193 µL of picolinaldehyde was added to the resulting white suspension, and the suspension was stirred overnight while heating back to room temperature. 50 mL of water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with 200 mL of ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. Then, the insolubles were filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/0 - 30/70) to obtain 212 mg of tert-butyl(((1S)-1-{4-[hydroxy(pyridin-2-yl)methyl]phenyl}ethyl)carbamate [5-1] (hereinafter, referred to as the compound [5-1]) as a light brown oily product.

(2) 24 mg of the title compound [5] was obtained as a gray solid from 58 mg of the compound [5-1] and 41 mg of the compound [1-6] according to the method of Example 1-(7).

The spectral data of the compound [5] are presented below.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.95 (d, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 8.94 (d, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 8.88 (d, J = 7.8Hz, 1H×1/2), 8.75 - 8.70 (m, 1H+1H×1/2), 8.67 (s, 1H×1/2), 8.56 - 8.55 (m, 1H×1/2), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 5H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (t, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 6.68 - 6.61 (m, 1H×1/2), 6.03 - 6.00 (m, 1H), 5.66 - 5.65 (m, 1H), 5.19 (quint, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 5.02 (quint, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 2.58 (s, 3H×1/2), 2.52 (s, 3H×1/2), 1.49 (d, J = 7.1Hz, 3H×1/2), 1.45 (d, J = 6.8Hz, 3H×1/2)

mass: 462 (M+1)⁺.

EXAMPLE 6

Synthesis of 2-(((1S)-1-{4-[1-hydroxy-2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile [6] (hereinafter, referred to as the compound [6])

(1) 43 mg of benzyl4-{2-[4-(((1S)-1-{[5-cyano-4-(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]-2-hydroxyethyl)piperidine-1-carboxylate [6-1] (hereinafter, referred to as the compound [6-1]) was obtained as a pale yellow solid from 300 mg of the compound [1-1], 516 mg of 1-benzylloxycarbonyl-4-(formylmethyl)piperidine (synthesized according to the method disclosed in specification of European Patent Publication No. 0367110, pages 108 to 109), and 41 mg of the compound [1-6] according to the method of Example 5.

(2) 21 mg of the compound [6-1] was dissolved in a mixed solvent of 3 mL of tetrahydrofuran and 3 mL of methanol, then 20 mg of a carbon catalyst of 20% palladium hydroxide was added thereto, and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

Diethylether was added to the resulting residue, and thus produced solid was taken by filtration to obtain 6 mg of 2-((1S)-1-[4-(1-hydroxy-2-piperidin-4-ylethyl)phenyl]ethyl)amino)-4-(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile [6-2] (hereinafter, referred to as the compound [6-2]).

(3) To a mixture of 2 mg of the compound [6-2] and 100 μ L of a 37% formaldehyde solution, 200 μ L of methanol solution containing 4 mg of zinc chloride and 4 mg of sodium cyanotrihydroborate was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. To the reaction mixture was added water and chloroform, and the organic layer was separated from the aqueous layer. The obtained organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and saturated brine in that order, and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Diethylether was added to the resulting residue, and the resulting solid was taken by filtration, to obtain 2.2 mg of the title compound [6] as a gray solid.

The spectral data of the compound [6] are presented below.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.62 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, $1\text{H} \times 1/5$), 8.92 - 8.64 (m, $1\text{H} + 1\text{H} \times 4/5$), 8.55 (s, $1\text{H} \times 1/5$), 8.41 (s, $1\text{H} \times 4/5$), 7.45 - 6.55 (m, 6H), 6.23 - 6.20 (m, $1\text{H} \times 4/5$), 5.95 - 5.90 (m, $1\text{H} \times 1/5$), 5.40 - 4.70 (m, 2H), 3.00 - 2.70 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 - 1.40 (m, 7H), 1.62 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)
mass: 496 ($\text{M}+1$) $^+$.

EXAMPLES 7 and 8

Synthesis of 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitriles [7] (hereinafter, referred to as the compound [7]) and [8] (hereinafter, referred to as the compound [8]), (here, the compound [7] and the compound [8] are diastereomers. Please see Table 4)

(1) To a mixture of 975 mg of magnesium, 100 μ L of bromoethane, and 20 mL of tetrahydrofuran, a catalyst amount of iodine was added, and the mixture was stirred for about 10 minutes until the brown color from iodine disappears. Thereto, 20 mL of a tetrahydrofuran solution containing 5.9 g of 4-chloro-1-methylpiperidine was added, and heated for 2.5 hours under reflux. Thus produced white suspension was cooled to 0°C, and 10 mL of a tetrahydrofuran solution containing 2 g of the compound [39] was added thereto (See REFERENCE 1). After the overnight stirring under gradually heating back to room temperature, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added thereto, and extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with water and saturated brine in that order, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/0 - 90/10), to obtain 2.27 g of tert-butyl((1S)-1-{4-[hydroxy(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)carbamate [7-1] (hereinafter, referred to as the compound [7-1]).

(2) 1.2 g of a mixture of the title compounds [7] and [8] was obtained from 1.42 g of the compound [7-1] and 1 g of the compound [2-6] according to the method of Example 1-(7).

(3) 700 mg of the mixture of the compounds [7] and [8] was resolved using Chiralcel OD-H.

The optical resolution conditions are as follows.

column: Chiralcel OD-H (Daicel Chemical Industries Ltd.), diameter of 20 mm, length of

5 250 mm;

eluent: hexane/ethanol/diethylamine = 85/15/0.1;

flow rate: 15 mL/min.

The obtained solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in a small amount of chloroform to be solidified with diethylether, thereby obtaining 217 mg of the title compound [7] (RT = 18.3 minutes) as a white solid and 230 mg of the title compound [8] (RT = 24.3 minutes) as a pale yellow solid.

The spectral data of the compound [7] and the compound [8] are presented below.

Compound [7]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.98 (d, J = 6.3Hz, 1H×2/5), 8.97 (d, J = 7.1Hz, 1H×3/5), 8.90 (d, J = 7.3Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H×2/5), 8.60 (s, 1H×3/5), 7.42 (d, J = 6.1Hz, 1H×2/5), 7.35 - 7.33 (m, 2H+1H×3/5), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.1Hz, 1H×2/5), 6.89 (t, J = 7.1Hz, 1H×3/5), 5.24 (quint, J = 7.1Hz, 1H×2/5), 5.17 - 5.05 (m, 1H+1H×3/5), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.02 (q, J = 7.6Hz, 2H×2/5), 2.96 (q, J = 7.6Hz, 2H×3/5), 2.74 - 2.63 (m, 1H+1H×2/5), 2.50 - 2.48 (m, 1H×3/5), 2.06 (s, 3H×2/5), 2.02 (s, 3H×3/5), 1.73 - 1.62 (m, 2H+1H×2/5), 1.52 (d, J = 7.1Hz, 3H×2/5), 1.49 (d, J = 7.1Hz, 3H×3/5), 1.32 (t, J = 7.6Hz, 3H×2/5), 1.28 (t, J = 7.6Hz, 3H×3/5), 1.22 - 1.04 (m, 4H), 0.97 - 0.94 (m, 1H×3/5)

mass: 496 (M+1)⁺.

Compound [8]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.98 (d, J = 6.1Hz, 1H×1/2), 8.97 (d, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 8.90 - 8.89 (m, 1H), 8.73 (s, 1H×1/2), 8.73 (s, 1H×1/2), 8.70 (s, 1H×1/2), 8.60 (s, 1H×1/2), 7.43 (d, J = 6.1Hz, 1H×1/2), 7.35 - 7.33 (m, 2H+1H×1/2), 7.25 (d, J = 8.3Hz, 1H×1/2), 7.22 (d, J = 8.0Hz, 1H×1/2), 7.15 (t, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 6.92 (t, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 5.24 (quint, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 5.08 - 5.05 (m, 1H+1H×1/2), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.01 (q, J = 7.6Hz, 2H×1/2), 2.96 (q, J = 7.6Hz, 2H×1/2), 2.74 - 2.64 (m, 1H+1H×1/2), 2.55 - 2.51 (m, 1H×1/2), 2.06 (s, 3H×1/2), 2.02 (s, 3H×1/2), 1.72 - 1.55 (m, 2H+1H×1/2), 1.52 (d, J = 7.1Hz, 3H×1/2), 1.49 (d, J = 7.1Hz, 3H×1/2), 1.32 (t, J = 7.6Hz, 3H×1/2), 1.28 (t, J = 7.6Hz, 3H×1/2), 1.22 - 1.11 (m, 4H), 1.03 - 1.00 (m, 1H×1/2)

mass: 496 (M+1)⁺.

EXAMPLES 9 and 10

Synthesis of 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-isopropyl)piperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitriles [9] (hereinafter, referred to as the compound [9]) and [10] (hereinafter, referred to as the compound [10]) (here, the compound [9] and the compound [10] are diastereomers. Please see Table 5)

(1) 786 mg of the compound [25-3] was dissolved in 15 mL of chloroform, then 2.4 mL of acetone and 728 mg of sodium triacetoxymethylborohydride were added thereto, and the mixture was stirred overnight at 50°C. After standing to cool, to the reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the solution was extracted with chloroform. The obtained organic layer was washed with water and dried over anhydrous magnesium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/0 - 93/7), to obtain 738 mg of a mixture of the title compounds [9] and [10]. The mixture was resolved using Chiralcel OD-H.

The optical resolution conditions are as follows.

column: Chiralcel OD-H (Daicel Chemical Industries Ltd.), diameter of 20 mm, length of 250 mm;

eluent: hexane/ethanol/diethylamine = 85/15/0.1;

flow rate: 15 mL/min.

The obtained solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in a small amount of chloroform to be solidified with diethylether, thereby obtaining 175 mg of the title compound [9] (RT = 17 minutes) as a pale yellow amorphous and 390 mg of the title compound [10] (RT = 21 minutes) as a gray solid.

The spectral data of the compound [9] and the compound [10] are presented below.

Compound [9]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.98 (d, J = 6.6Hz, 1H×1/2), 8.95 (d, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 8.90 - 8.88 (m, 1H), 8.73 (s, 1H×1/2), 8.72 (s, 1H×1/2), 8.70 (s, 1H×1/2), 8.61 (s, 1H×1/2), 7.42 (d, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 7.35 - 7.32 (m, 2H+1H×1/2), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 6.89 (t, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 5.24 (quint, J = 7.3Hz, 1H×1/2), 5.06 (quint, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 5.03 - 5.01 (m, 1H), 4.20 - 4.18 (m, 1H×1/2), 4.15 - 4.12 (m, 1H×1/2), 3.02 (q, J = 7.6Hz, 2H×1/2), 2.96 (q, J = 7.6Hz, 2H×1/2), 2.75 - 2.60 (m, 1H+1H×1/2), 2.58 - 2.48 (m, 1H×1/2), 1.95 - 1.88 (m, 1H+1H×1/2), 1.76 - 1.73 (m, 1H+1H×1/2), 1.52 (d, J = 7.3Hz, 3H×1/2), 1.50 (d, J = 7.1Hz, 3H×1/2), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.6Hz, 3H×1/2), 1.27 (t, J = 7.6Hz, 3H×1/2), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 1.00 - 0.96 (m, 1H), 0.89 - 0.83 (m, 6H)
mass: 524 (M+1)⁺.

Compound [10]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.98 (d, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 8.96 (d, J = 7.1Hz, 1H×1/2), 8.91 - 8.88 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H×1/2), 8.60 (s, 1H×1/2), 7.43 (d, J = 7.8Hz, 1H×1/2), 7.35 - 7.33 (m, 2H+1H×1/2), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (t, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 6.92 (t, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 5.26 - 5.22 (m, 1H×1/2), 5.09 - 5.06 (m, 1H×1/2), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.02 (q, J = 7.3Hz, 2H×1/2), 2.96 (q, J = 7.3Hz, 2H×1/2), 2.74 - 2.71 (m, 1H×1/2), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 1H×1/2), 1.98 - 1.65 (m, 3H), 1.52 (d, J = 7.1Hz, 3H×1/2), 1.50 (d, J = 7.3Hz, 3H×1/2), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.6Hz, 3H×1/2), 1.28 (t, J = 7.6Hz, 3H×1/2), 1.14 - 1.03 (m, 3H), 0.88 (d, J = 6.3Hz, 6H×1/2), 0.85 (d, J = 6.6Hz, 6H×1/2)

mass: 524 (M+1)⁺.

EXAMPLE 11

Synthesis of 4-(6-bromo-8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-isopropylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile [11] (hereinafter, referred to as the compound [11])

(1) To a solution prepared by dissolving 360 mg of 3-ethylpyridine-2-amine (synthesized according to the method disclosed in International Publication WO2006/025567, page 142) in a mixed solvent of 12 mL of 1,4-dioxane and 4 mL of water, 553 mg of N-bromosuccinimide was added at 0°C, and the mixture was stirred for 1.5 hours at the same temperature. Water was added to the reaction solution, which was extracted with ethyl acetate. The organic layer thus obtained was washed with water and saturated brine in that order, and dried over anhydrous sodium sulfate. Thereafter, the insolubles were filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ ethyl acetate = 75/25), to obtain 394 mg of 5-bromo-3-ethylpyridine-2-amine [11-1] (hereinafter, referred to as the compound [11-1]).

(2) 530 mg of 4-(6-bromo-8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carbonitrile [11-2] (hereinafter, referred to as the compound [11-2]) was obtained from 388 mg of the compound [11-1] according to the method of Example 1-(6).

(3) To a solution prepared by dissolving 2.98 g of the compound [40] (See REFERENCE 2) in a mixed solvent of 30 mL of tetrahydrofuran and 10 mL of 2-propanol, 750 mg of a carbon catalyst of 20% palladium hydroxide was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure, to obtain 2.3 g of tert-butyl((1S)-1-{4-[hydroxy(piperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)carbamate [11-3] (hereinafter, referred to as the compound [11-3]). The compound [11-3] was used in the subsequent reaction without further purification.

(4) 2.14 g of tert-butyl((1S)-1-{4-[hydroxy(1-isopropylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)carbamate [11-4] (hereinafter, referred to as the compound [11-4]) was obtained from 2.3 g of the compound [11-3] and 15 mL of acetone according to the method of Example 6-(3).

(5) 41 mg of the title compound [11] was obtained as a yellow amorphous from 70 mg of the compound [11-4] and 63 mg of the compound [11-2] according to the method of Example 1-(7).

The spectral data of the compound [11] are presented below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.89 (s, 1H×5/6), 9.74 (s, 1H×1/6), 8.93 (s, 1H×5/6), 8.86 (s, 1H×1/6), 8.55 (s, 1H×1/6), 8.16 (s, 1H×5/6), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 6.76 (d, J = 8.0Hz, 1H×5/6), 6.29 (d, J = 8.0Hz, 1H×1/6), 5.35 (brs, 1H×1/6), 5.27 (quint, J = 7.5Hz, 1H×5/6), 4.38 (d, J = 7.5Hz, 1H), 3.10 (q, J = 7.5Hz, 2H), 2.98 - 2.72 (m, 5H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.69 (d, J = 7.5Hz, 3H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.5Hz, 6H)

mass: 602, 604 (M+1)⁺.

EXAMPLE 12

Synthesis of 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-(4-[hydroxy(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl)ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile [12] (hereinafter, referred to as the compound [12])

(1) 750 mg of 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carbonitrile [12-1] (hereinafter, referred to as the compound [12-1]) was obtained as an orange solid from 390 mg of 3-cyclopropylpyridine-2-amine (synthesized according to the method disclosed in International Publication WO2006/025567, page 142) according to the method of Example 1-(6).

(2) 66 mg of the title compound [12] was obtained as a yellow solid from 100 mg of the compound [12-1] and 110 mg of the compound [7-1] according to the method of Example 1-(7).

The spectral data of the compound [12] are presented below.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 9.85 (d, J = 8.0Hz, 1H×1/3), 8.78 - 8.73 (m, 1H×2/3), 8.68 (s, 1H×1/3), 8.61 (s, 1H×2/3), 8.43 (s, 1H×2/3), 8.36 (s, 1H×1/3), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 6.93 (t, J = 8.0Hz, 1H×2/3), 6.87 (d, J = 8.0Hz, 1H×2/3), 6.71 (d, J = 8.0Hz, 1H×1/3), 6.67 (t, J = 8.0Hz, 1H×1/3), 5.23 (q, J = 7.5Hz, 1H×1/3), 5.01 (quint, J = 7.5Hz, 1H×2/3), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 2H×2/3), 2.59 - 2.51 (m, 2H×1/3), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 2.16 (s, 3H×1/3), 2.12 (s, 3H×2/3), 1.99 - 1.79 (m, 2H), 1.71 - 1.04 (m, 7H), 1.56 (d, J = 7.5Hz, 3H×2/3), 1.06 (d, J = 7.5Hz, 3H×1/3), 0.82 - 0.73 (m, 2H)

mass: 508 (M+1)⁺.

EXAMPLES 13 and 14

Synthesis of 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-(4-{hydroxy[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl}phenyl)ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile [13] (hereinafter, referred to as the compound [13]) and 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-(4-{hydroxy[(3S)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl}phenyl)ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile [14] (hereinafter, referred to as the compound [14]) (here, the compound [13] and the compound [14] are diastereomers. Please see Table 5)

(1) 11.8 g of benzyl3-[(4-((1S)-1-(tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)phenyl](hydroxy)methyl]piperidine-1-carboxylate [13-1] (hereinafter, referred to as the compound [13-1]) was obtained as a mixture of four isomers, from 15 g of benzyl(3R)-3-formylpiperidine-1-carboxylate (synthesized according to the method disclosed in International Publication WO02/46157) and 16.6 g of the compound [1-1] according to the method of Example 5-(1).

(2) 6.81 g of benzyl3-[[4-((1S)-1-{[5-cyano-4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl](hydroxy)methyl]piperidine-1-carboxylate [13-2] (hereinafter, referred to as the compound [13-2]) was obtained from 7.56 g of the compound [2-6] and 11.8 g of the compound [13-1] according to the method of Example 1-(7).

(3) 5 g of 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-(4-[hydroxy(piperidin-3-yl)methyl]phenyl)ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile [13-3] was obtained from 6.81 g of the compound [13-2] according to the method of Example 6-(2). The obtained compound [13-3] which is a mixture of four isomers was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol

= 100/0 - 90/10), thereby obtaining 2.21 g of a low polarity compound (compound that eluted first under the above condition) [13-3a] (hereinafter, referred to as the compound [13-3a]) and 1.88 g of a high polarity compound (compound that eluted afterwards under the above condition) [13-3b] (hereinafter, referred to as the compound [13-3b]) each as a mixture of two isomers. Here, the compound [13-3a] is a mixture of precursors of the compounds [13] and [14], respectively, and the compound [13-3b] is a mixture of precursors of compounds [15] and [16] described later, respectively.

(4) 1.89 g of a mixture of the title compounds [13] and [14] was obtained from 2.21 g of the compound [13-3a] according to the method of Example 6-(3). The mixture was resolved using Chiralpack AD.

10 The optical resolution conditions are as follows.

column: Chiralpack AD (Daicel Chemical Industries Ltd.), diameter of 50 mm, length of 5,000 mm;

eluent: hexane/2-propanol/diethylamine = 65/35/0.1;

flow rate: 100 mL/min.

15 The obtained solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in a small amount of chloroform to be solidified with diethylether, thereby obtaining 892 mg of the title compound [13] (RT = 15.5 minutes) as a pale yellow solid and 298 mg of the title compound [14] (RT = 35 minutes) as a pale yellow solid.

The spectral data of the compound [13] and the compound [14] are presented below.

20 Compound [13]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.98 (d, J = 6.8Hz, 1H×1/3), 8.96 (d, J = 6.8Hz, 1H×2/3), 8.89 - 8.86 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H×1/3), 8.61 (s, 1H×2/3), 7.41 - 7.16 (m, 5H+1H×1/3), 6.89 (t, J = 7.1Hz, 1H×2/3), 5.30 - 5.00 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.65 - 2.50 (m, 1H), 2.32 - 2.28 (m, 1H×1/3), 2.12 - 2.06 (m, 1H×2/3), 1.80 - 1.40 (m, 9H), 1.32 - 1.20 (m, 3H)

25 mass: 496 (M+1)⁺.

Compound [14]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.90 (m, 1H×2/5), 8.98 - 8.60 (m, 3H+1H×3/5), 7.60 - 6.85 (m, 6H), 5.18 - 5.05 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.20 - 2.80 (m, 2H), 2.70 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 1.45 (m, 10H), 1.40 - 1.20 (m, 3H)

30 mass: 496 (M+1)⁺.

EXAMPLES 15 and 16

Synthesis of 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-{[(1S)-1-(4-{hydroxy[(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl}phenyl)ethyl]amino}pyrimidine-5-carbonitrile [15] (hereinafter, referred to as the compound [15]) and 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-{[(1S)-1-(4-{hydroxy[(3S)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl}phenyl)ethyl]amino}pyrimidine-5-carbonitrile [16] (hereinafter, referred to as the compound [16]) (here, the compound [15] and the compound [16] are diastereomers. Please see Table 5)

921 mg of a mixture of the title compounds [15] and [16] was obtained from 917 mg of the compound [13-3b] according to the method of Example 6-(3). The mixture was resolved using Chiralcel OD-H.

The optical resolution conditions are as follows.

5 column: Chiralcel OD-H (Daicel Chemical Industries Ltd.), diameter of 20 mm, length of 250 mm;

eluent: hexane/ethanol/diethylamine = 85/15/0.1;

flow rate: 20 mL/min.

The obtained solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was
10 dissolved in a small amount of chloroform to be solidified with diethylether, thereby obtaining 510 mg of the title compound [15] (RT = 16.8 minutes) as a pale yellow solid and 253 mg of the title compound [16] (RT = 23.1 minutes) as a yellow solid.

The spectral data of the compound [15] and the compound [16] are presented below.

Compound [15]

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.00 (d, J = 6.8Hz, 1H×2/5), 8.98 (d, J = 6.8Hz, 1H×3/5), 8.92 - 8.87 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H×2/5), 8.63 (s, 1H×3/5), 7.46 - 7.15 (m, 5H+1H×2/5), 6.90 (t, J = 7.1Hz, 1H×3/5), 5.25 - 5.05 (m, 2H), 4.22 - 4.20 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.10 - 2.80 (m, 2H), 2.70 - 2.50 (m, 1H), 2.15 - 1.60 (m, 10H), 1.39 - 1.22 (m, 3H)

mass: 496 (M+1)⁺.

20 Compound [16]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.90 (m, 1H×2/5), 9.00 - 8.60 (m, 3H+1H×3/5), 7.40 - 6.80 (m, 6H), 5.20 - 5.00 (m, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 2.70 - 1.40 (m, 8H), 1.40 - 1.20 (m, 5H)

mass: 496 (M+1)⁺.

25

EXAMPLES 17 and 18

Synthesis of 2-[(1S)-1-(4-{hydroxy[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methyl}phenyl)ethyl]amino}-4-(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitriles [17] (hereinafter, referred to as the compound [17]) and [18] (hereinafter, referred to as the compound [18])

30 (here, the compound [17] and the compound [18] are diastereomers. Please see Table 6)

(1) 95 mg of benzyl(2S)-2-[(4-{(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}phenyl)(hydroxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate [17-1] (hereinafter, referred to as the compound [17-1]) was obtained from 467 mg of benzyl(2S)-2-formylpyrrolidine-1-carboxylate (synthesized according to the method disclosed in Bioorg. Med. Chem., 2003.11. 3153-3164)

35 and 500 mg of the compound [1-1] according to the method of Example 5-(1).

(2) 68 mg of benzyl(2S)-2-[[4-{(1S)-1-{[5-cyano-4-(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}ethyl}phenyl](hydroxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate [17-2] (hereinafter,

referred to as the compound [17-2]) was obtained from 93 mg of the compound [17-1] and 48 mg of the compound [1-6] according to the method of Example 1-(7).

(3) 10 mg of 2-{[(1S)-1-(4-{hydroxy[(2S)-pyrrolidin-2-yl]methyl}phenyl)ethyl]amino}-4-(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile [17-3] (hereinafter, referred to as the compound [17-3]) was obtained from 30 mg of the compound [17-2] according to the method of Example 6-(2).

(4) 7 mg of the compound [17-3] was dissolved in 1 mL of chloroform, then 4 mg of 37% formaldehyde solution and 10 mg of sodium triacetoxyborohydride were added thereto, and the mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature. To the reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with chloroform. The obtained organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by preparative thin-layer chromatography (developing solvent: chloroform/methanol = 20/1), to resolve the compound [17] and the compound [18] which are diastereomers. According to the above purification condition, 3 mg of the title compound [17], which is a low polarity compound, and 2 mg of the title compound [18], which is a high polarity compound, were obtained both as a white solid.

The spectral data of the compound [17] and compound [18] are presented below.

Compound [17]

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.63 (d, J = 6.3Hz, 1H×1/5), 8.94 (s, 1H×1/5), 8.89 (s, 1H×4/5), 8.76 (d, J = 6.3Hz, 1H×4/5), 8.57 (s, 1/5), 8.53 (s, 1H×4/5), 7.42 - 7.15 (m, 5H), 6.64 - 6.60 (m, 1H), 6.07 - 6.05 (m, 1H×4/5), 5.88 - 5.80 (m, 1H×1/5), 5.36 - 5.25 (m, 1H+1H×1/5), 5.15 - 5.11 (m, 1H×4/5), 4.94 (s, 1H), 2.65 - 2.40 (m, 3H), 2.69 (s, 1H×3/5), 2.64 (s, 2H+1H×2/5), 2.15 - 1.70 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 1.82 - 1.64 (m, 4H), 1.63 (d, J = 7.2Hz, 3H)

mass: 468 (M+1)⁺.

Compound [18]

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.64 - 9.63 (m, 1H×1/5), 8.94 - 8.88 (m, 1H+1H×4/5), 8.53 (s, 1H×1/5), 8.52 (s, 1H×4/5), 7.43 - 7.16 (m, 5H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 6.04 - 6.02 (m, 1H×4/5), 5.83 - 5.82 (m, 1H×1/5), 5.18 - 5.13 (m, 1H×4/5), 4.55 - 4.54 (m, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 1H), 2.69 (s, 1H×3/5), 2.65 (s, 2H+1H×2/5), 2.57 - 2.45 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.96 - 1.55 (m, 4H), 1.63 (d, J = 7.2Hz, 3H)

mass: 468 (M+1)⁺.

EXAMPLES 19 and 20

Synthesis of 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-{[(1S)-1-(4-{hydroxy[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methyl}phenyl)ethyl]amino}pyrimidine-5-carbonitriles [19] (hereinafter, referred to as the compound [19]) and [20] (hereinafter, referred to as the compound [20]) (here, the compound [19] and the compound [20] are diastereomers. Please see Table 6)

(1) 300 mg of the compound [41] (See REFERENCE 3) was dissolved in a mixed solvent of 6 mL of tetrahydrofuran and 6 mL of methanol, then 100 mg of a carbon catalyst of 20% palladium

hydroxide was added thereto, and the mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered through celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in 6 mL of tetrahydrofuran, then 147 μ L of 37% formaldehyde solution and 420 mg of sodium triacetoxyborohydride were added thereto, and the mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. To the reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, the solution was extracted with a mixed solvent of chloroform and methanol (mixing ratio: 9/1), and the resulting organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. Thereafter, the insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure, to obtain 220 mg of tert-butyl[(1S)-1-(4-{hydroxy[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methyl}phenyl)ethyl]carbamate [19-1] (hereinafter, referred to as the compound [19-1]).

(2) 15 mg of the title compound [19] and 13 mg of the title compound [20] were obtained both as a colorless solid from 73 mg of the compound [19-1] and 65 mg of the compound [2-6] according to the method of Example 1-(7). According to the purification conditions mentioned in Example 1-(7), the compound [19] was a low polarity compound and the compound [20] was a high polarity compound.

The spectral data of the compound [19] and compound [20] are presented below.

Compound [19]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.67 - 9.60 (m, 1H $\times$ 1/5), 8.95 - 8.89 (m, 1H+1H $\times$ 4/5), 8.57 (s, 1H $\times$ 1/5), 8.52 (s, 1H $\times$ 4/5), 7.45 - 7.17 (m, 5H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 6.03 - 6.02 (m, 1H $\times$ 4/5), 5.85 - 5.76 (m, 1H $\times$ 1/5), 5.35 - 5.34 (m, 1H $\times$ 1/5), 5.16 - 5.13 (m, 1H $\times$ 4/5), 4.88 - 4.87 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.53 - 2.24 (m, 3H), 1.75 - 1.51 (m, 4H), 1.63 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.8Hz, 3H)
mass: 482 (M+1) $^+$.

Compound [20]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.64 (d, J = 6.8Hz, 1H $\times$ 1/5), 8.94 (s, 1H $\times$ 1/5), 8.89 (s, 1H $\times$ 4/5), 8.80 (d, J = 6.8Hz, 1H $\times$ 4/5), 8.56 (s, 1H $\times$ 1/5), 8.52 (s, 1H $\times$ 4/5), 7.43 - 7.16 (m, 5H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 6.04 - 6.03 (m, 1H $\times$ 4/5), 5.85 - 5.78 (m, 1H $\times$ 1/5), 5.36 - 5.26 (m, 1H $\times$ 1/5), 5.16 - 5.11 (m, 1H $\times$ 4/5), 4.34 - 4.33 (m, 1H), 3.10 - 3.04 (m, 3H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 2.26 (s, 1H $\times$ 3/5), 2.17 (s, 2H+1H $\times$ 2/5), 1.90 - 1.68 (m, 4H), 1.64 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.8Hz, 3H)
mass: 482 (M+1) $^+$.

EXAMPLE 21

Synthesis of 2-[[[(1S)-1-{4-[(1S)-2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino]-4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-5-carbonitrile [21] (hereinafter, referred to as the compound [21])

29 mg of hydrochloride salt of the title compound [21] was obtained as a white solid from 101 mg of the compound [2-5] and 95 mg of the compound [4-2] according to the method of Example 2-(7).

The spectral data of the compound [21] are presented below.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.20 (d, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 9.11 (d, J = 6.4Hz, 1H×1/2), 9.06 (d, J = 7.2Hz, 1H×1/2), 8.96 (d, J = 8.0Hz, 1H×1/2), 8.78 (s, 1H×1/2), 8.77 (s, 1H×1/2), 8.74 (s, 1H×1/2), 8.64 (s, 1H×1/2), 7.86 (d, J = 8.0Hz, 1H×1/2), 7.79 (d, J = 7.2Hz, 1H×1/2), 7.51 (t, J = 54.4Hz, 1H×1/2), 7.45 (t, J = 54.4Hz, 1H×1/2), 7.37 - 7.29 (m, 5H+1H×1/2), 7.13 (t, J = 7.2Hz, 1H×1/2), 5.30 - 5.04 (m, 2H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 3H), 1.00 (s, 9H×1/2), 0.93 (s, 9H×1/2).
 mass: 506 (M+1)⁺.
 [0243]

EXAMPLE 22

Synthesis of 2-(((1S)-1-{4-[(1S)-2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile [22] (hereinafter, referred to as the compound [22])

1.2 g of hydrochloride salt of the title compound [22] was obtained as a white solid from 2.23 g of the compound [2-5] and 2 g of the compound [9-1] according to the method of Example 2-(7).

The spectral data of the compound [22] are presented below.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.06 (dd, J = 6.8Hz, 0.8Hz, 1H×1/2), 9.06 (d, J = 6.8Hz, 1H×1/2), 8.99 (dd, J = 7.2Hz, 1.2Hz, 1H×1/2), 8.97 (d, J = 8.4Hz, 1H×1/2), 8.78 (s, 1H×1/2), 8.75 (d, J = 5.2Hz, 1H×1/2), 8.62 (s, 1H×1/2), 7.79 (dd, J = 7.6Hz, 1.2Hz, 1H×1/2), 7.72 (dd, J = 7.6Hz, 0.8Hz, 1H×1/2), 7.37 - 7.28 (m, 5H+1H×1/2), 7.19 (t, J = 7.2Hz, 1H×1/2), 7.00 (t, J = 7.2Hz, 1H×1/2), 5.28 - 5.05 (m, 2H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 3H), 1.00 (s, 9H×1/2), 0.93 (s, 9H×1/2).
 mass: 490, 492 (M+1)⁺.

EXAMPLES 23 and 24

Synthesis of 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[(2S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl](hydroxy)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile [23] (hereinafter, referred to as the compound [23]) and [24] (hereinafter, referred to as the compound [24]) (here, the compound [23] and the compound [24] are diastereomers. Please see Table 6)

(1) To the solution prepared by dissolving 500 mg of H-α-Me-Pro-OH (commercially available from Chem-Impex International Inc.) and 693 mg of benzyl chloroformate in 10 mL of 1,4-dioxane and 5 mL of water, a 1 M aqueous sodium hydroxide solution was added at room temperature so as to keep pH 10, and the solution was stirred at room temperature for 30 minutes. To the reaction solution, 5 M HCl was added so as to adjust the pH to 2, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain 842 mg of 1-[(benzyloxy)carbonyl]-2-methyl-L-proline [23-1] (hereinafter, referred to as the compound [23-1]).

(2) To a solution obtained by dissolving 840 mg of the compound [23-1] in 16 mL of tetrahydrofuran, 4.31 mL of a borane-methyl sulfide complex (a 2 M tetrahydrofuran solution) was added

at room temperature, and the mixture was heated under reflux for 4 hours. To the reaction solution, a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

5 The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/0 to 60/40) to obtain 498 mg of benzyl (2S)-2-(hydroxymethyl)-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate [23-2] (hereinafter, referred to as the compound [23-2]).

(3) To a solution obtained by dissolving 377 mg of the compound [23-2] and 147 mg of pyridine in 7.5 mL of chloroform, 673 mg of Dess-Martin periodinane was added at room temperature, and the mixture was heated under reflux for 1 hour. To the reaction solution, a saturated aqueous sodium thiosulfate solution was added, and the mixture was extracted with chloroform. The obtained organic layer was washed with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, sequentially, and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate 100/0 to 60/40) to obtain 346 mg of benzyl (2S)-2-formyl-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate [23-3] (hereinafter, referred to as the compound [23-3]).

(4) 423 mg of the compound [1-1] and 508 mg of N,N,N',N'-tetramethylethylene diamine were dissolved in 22 mL of tetrahydrofuran, the temperature of the solution was kept at -78°C, and then 1.09 mL of n-butyl lithium (2.66 M hexane solution) was added thereto. After stirring at the same temperature for 1 hour to obtain the resultant white suspension, 2.2 mL of a tetrahydrofuran solution prepared by dissolving 384 mg of the compound [23-3] was added thereto, and the mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours. To the reaction mixture, a saturated aqueous ammonium chloride solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. Thereafter, the insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain benzyl (2S)-2-[(4-[(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}phenyl)(hydroxy)methyl]-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate [23-4]. The compound [23-4] obtained was a mixture of two isomers, which was then purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/0 to 40/60) to obtain 199 mg of a low polarity compound (compound that eluted first under the above condition) [23-4a] (hereinafter, referred to as the compound [23-4a]) and 117 mg of a high polarity compound (compound that eluted afterwards under the above condition) [23-4b] (hereinafter, referred to as the compound [23-4b]). Here, the compound [23-4a] is a precursor of a compound [23], and the compound [23-4b] is a precursor of a compound [24] described later.

(5) 23.3 mg of the compound [23] was obtained as a white solid from 38 mg of the compound [12-1] and 57.5 mg of the compound [23-4a] according to the methods of EXAMPLES 17, and 18-(2) to (4).

The spectral data of the compound [23] are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.70-9.62 (m, 1H 1/5), 8.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H 4/5), 8.92 (s, 1H 1/5), 8.88 (s, 1H 4/5), 8.57 (s, 1H 1/5), 8.52 (s, 1H 4/5), 7.36-7.28 (m, 4H), 6.96-6.88 (m, 1H+1H 1/5), 6.71-6.68 (m, 1H 4/5), 5.38-5.27 (m, 1H 1/5), 5.15-5.13 (m, 1H 4/5), 4.39 (s, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.73-1.51 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.17-1.15 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 5H)
 mass: 508 (M+1)⁺.

(6) 10.6 mg of the title compound [24] was obtained as a white solid from 38 mg of the compound [12-1] and 57.5 mg of the compound [23-4b] according to the methods of EXAMPLES 17, and 18-(2) to (4).

The spectral data of the compound [24] are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.63-9.56 (m, 1H 1/5), 8.97 (s, 1H 1/5), 8.90 (s, 1H 4/5), 8.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H 4/5), 8.58 (s, 1H 1/5), 8.53 (s, 1H 4/5), 7.44-7.28 (m, 4H), 6.93-6.85 (m, 1H+1H 1/5), 6.68-6.64 (m, 1H 4/5), 6.04-6.02 (m, 1H 4/5), 5.85-5.80 (m, 1H 1/5), 5.40-5.28 (m, 1H 1/5), 5.14-5.11 (m, 1H 4/5), 4.43 (s, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.78-1.50 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38-1.25 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 2H), 0.94-0.85 (m, 5H)
 mass: 508 (M+1)⁺.

EXAMPLES 25 and 26

Synthesis of 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[(R)-[(2R)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl](hydroxy)methyl]phenyl}ethyl)amino]pyrimidine-5-carbonitrile [25] (hereinafter, referred to as the compound [25]) and 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[(S)-[(2R)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl](hydroxy)methyl]phenyl}ethyl)amino]pyrimidine-5-carbonitrile [26] (hereinafter, referred to as the compound [26]) (here, the compound [25] and the compound [26] are diastereomers. Please see Table 12)

(1) Benzyl (2R)-2-[(4-{(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}phenyl)(hydroxy)methyl]-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate [25-1] was obtained from 1 g of H-α-Me-D-Pro-OH (commercially available from Chem-Impex International Inc.) according to the methods of EXAMPLES 23 and 24-(1) to (4). The compound [25-1] obtained was a mixture of two isomers, and 195 mg of [25-1a] (hereinafter, referred to as the compound [25-1a]) and 134 mg of [25-1b] (hereinafter, referred to as the compound [25-1b]) were obtained under the purification condition described in EXAMPLES 23 and 24-(4). In EXAMPLES, the low polarity compound (compound that eluted first under the above condition) is a compound [25-1a], and the high-polarity compound (compound that eluted afterwards under the above condition) is a compound [25-1b].

(2) 140 mg of tert-butyl ((1S)-1-{4-[(R)-[(2R)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl](hydroxy)methyl]phenyl}ethyl)carbamate [25-2] (hereinafter, referred to as the compound [25-2]) was obtained from 193 mg of the compound [25-1a] according to the methods of EXAMPLES 19 and 20-(1).

(3) 21.4 mg of the title compound [25] (hereinafter, referred to as the compound [25]) was obtained as a pale yellow solid from 45.6 mg of the compound [12-1] and 49 mg of the compound [25-2] according to the method of EXAMPLE 1-(7).

The spectral data of the compound [25] are shown below.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.63-9.55 (m, 1H 1/5), 8.97 (s, 1H 1/5), 8.89 (s, 1H 4/5), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H 4/5), 8.58 (s, 1H 1/5), 8.53 (s, 1H 4/5), 7.37-7.29 (m, 4H), 6.93-6.84 (m, 1H+1H 1/5), 6.68-6.65 (m, 1H 4/5), 6.02-6.00 (m, 1H 4/5), 5.84-5.77 (m, 1H 1/5), 5.38-5.26 (m, 1H 1/5), 5.13-5.09 (m, 1H 4/5), 4.67-4.50 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 10 5H)

mass: 508 (M+1)⁺.

(4) The absolute configuration of the title compound [25] was determined by the following method. To 9.2 mg of the compound [25-1a], 1 mL of a 2 M aqueous potassium hydroxide solution was added at room temperature, and the mixture was stirred at the same temperature for 2 hours.

15 The reaction solution was concentrated under reduced pressure. To the obtained residue, water was added, and the mixture was extracted with chloroform. The obtained organic layer was washed with saturated brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by preparative thin-layer chromatography to obtain 6.1 mg of tert-butyl ((1S)-1-{4-[(1R,7aR)-7a-methyl-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-1-yl]phenyl}ethyl)carbamate [25-4] (hereinafter, referred to as the compound 20 [25-4]). By NOE (Nucleus Overhauser Effect) measurement of the compound [25-4], the absolute configurations of the compound [25-4] and the title compound [25] were determined.

(5) 15.7 mg of the title compound [26] (hereinafter, referred to as the compound [26]) was obtained as a pale yellow solid from 45.6 mg of the compound [12-1] and 132 mg of the compound 25 [25-1b] according to the methods of EXAMPLES 25 and 26-(2) and (3).

The spectral data of the compound [26] are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.63-9.55 (m, 1H 1/5), 8.97-8.90 (m, 1H+1H 4/5), 8.58 (s, 1H 1/5), 8.53 (s, 1H 4/5), 7.43-7.32 (m, 4H), 6.93-6.85 (m, 1H+1H 1/5), 6.66-6.62 (m, 1H 4/5), 6.04-6.03 (m, 1H 4/5), 5.85-5.78 (m, 1H 1/5), 5.38-5.28 (m, 1H 1/5), 5.16-5.13 (m, 1H 4/5), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 30 3.15-3.07 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.85-1.50 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 5H)

mass: 508 (M+1)⁺.

(6) The absolute configuration of the title compound [26] was determined by the following method. 11.6 mg of tert-butyl ((1S)-1-{4-[(1S,7aR)-7a-methyl-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-1-yl]phenyl}ethyl)carbamate [25-6] (hereinafter, referred to as the compound 35 [25-6]) was obtained from 30 mg of the compound [25-1b] according to the methods of EXAMPLES 65 and 66-(4). By NOE (Nucleus Overhauser Effect) measurement of the compound [25-6], the absolute configurations of the compound [25-6] and the title compound [26] were determined.

EXAMPLE 27

Synthesis of (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{[4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]ethanol [27] (hereinafter, referred to as the compound [27])

(1) A mixture of 18.9 g of 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine (commercially available from Fluorochem Co. Ltd), 42.9 g of cis-1-ethoxy-2-tri-n-butylstanylethylene (synthesized by the method as described in J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 7365), 3.97 g of dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II), and 380 mL of acetonitrile was stirred at 80°C for 3 hours. After cooling the reaction mixture, 113 mL of water and 53 g of potassium fluoride were added thereto, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The insolubles were filtered through Celite, and the filtrate was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with water and saturated brine, sequentially, and dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Then, the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/0 to 40/60) to obtain 14.0 g of 2-chloro-4-[(Z)-2-ethoxyvinyl]-5-fluoropyrimidine [27-1] (hereinafter, referred to as the compound [27-1]) as a yellow solid.

(2) 25.2 g of the compound [27-1] was dissolved in a mixed solvent of 320 mL of 1,4-dioxane and 32 mL of water. Then, 22.2 g of N-bromosuccinic acid imide was added under an ice-cold condition, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To the reaction solution, 16.0 g of 2-amino-3-chloropyridine was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. A saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added thereto, and the mixture was extracted with a mixed solvent of chloroform and methanol (mixing ratio: 9/1). The obtained organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the obtained residue, hexane was added, and the mixture was stirred for 30 minutes. The solid was taken by filtration, and dried under reduced pressure to obtain 20.0 g of 8-chloro-3-(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine [27-2] (hereinafter, referred to as the compound [27-2]) as a yellow solid.

(3) 15.8 g of the compound [2-5] was dissolved in 50 mL of chloroform, 45 mL of trifluoroacetic acid was added thereto under an ice-cold condition, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/0 to 90/10) to obtain 10.7 g of (1S)-1-[4-[(1S)-1-aminoethyl]phenyl]-2-(tert-butylamino)ethanol [27-3] (hereinafter, referred to as the compound [27-3]) as a white solid.

(4) A mixture of 3.00 g of the compound [27-2], 3.01 g of the compound [27-3], 1.12 g of sodium carbonate, and 10 mL of N-methyl-2-pyrrolidinone was stirred at 170°C for 2 hours. To the reaction solution, water was added, and the mixture was extracted with a mixed solvent of chloroform and ethyl acetate (mixing ratio: 1/10). The obtained organic layer was washed with water, and then dried over anhydrous sodium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced

pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/0 to 98/2). The obtained solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate and solidified to obtain 3.79 g of the title compound [27] as a pale yellow solid.

5 The spectral data of the compound [27] are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.22 (brs, 1H), 8.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 5H), 6.68 (brs, 1H), 5.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.03 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 9.0 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, 12.0 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 12.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)

10 mass: 483 (M+1)⁺.

EXAMPLE 28

Synthesis of (1S)-1-[4-((1S)-1-{{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino}ethyl)phenyl]-2-[(1-methylcyclopentyl)amino]ethanol [28] (hereinafter, referred to as the compound [28])

15 (1) A mixture of 500 mg of the compound [2-4], 639 mg of 1-methylcyclopentylamine monohydrochloride (synthesized by the method as described in J. Med. Chem., 2006, 49, 3068), 613 mg of N,N-diisopropyl ethylamine, 5 mL of ethanol, and 5 mL of water was heated overnight under reflux. The reaction solution was concentrated. To the obtained residue, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/methanol = 100/0 to 95/5) to obtain 365 mg of tert-butyl [(1S)-1-(4-((1S)-1-hydroxy-2-[(1-methylcyclopentyl)amino]ethyl)phenyl)ethyl]carbamate [28-1] (hereinafter, referred to as the compound [28-1]) as a white solid.

20 (2) 25.9 mg of the title compound [28] (hereinafter, referred to as the compound [28]) was obtained as a pale yellow solid from 45 mg of the compound [27-2] and 150 mg of the compound [28-1] according to the methods of EXAMPLE 27-(3) and (4).

The spectral data of the compound [28] are shown below.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.21 (br, 1H), 8.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 6.68 (brs, 1H), 5.54 (brs, 1H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 3.9 Hz, 9.3 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 3.9 Hz, 12.2 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 9.3 Hz, 12.2 Hz, 1H), 1.65-1.52 (m, 6H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 1H), 1.12 (s, 3H)

mass: 509, 511 (M+1)⁺.

35

EXAMPLE 29

Synthesis of (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{[4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]ethanol [29] (hereinafter, referred to as the compound [29])

(1) 23.1 mg of 3-(2-chloro-5-methylpyrimidin-4-yl)-8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridine [29-1] (hereinafter, referred to as the compound [29-1]) was obtained from 139 mg of 2,4-dichloro-5-methylpyrimidine (commercially available from Aldrich Corporation) and 50.2 mg of 3-cyclopropylpyridine-2-amine (synthesized by the method as described on p. 142 of International Publication of WO 2006/025567) according to the methods of EXAMPLE 27-(1) and (2).

(2) 10.9 mg of the title compound [29] (hereinafter, referred to as the compound [29]) was obtained as a white solid from 53 mg of the compound [27-3] and 21.3 mg of the compound [29-1] according to the method of EXAMPLE 27-(4).

The spectral data of the compound [29] are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.77 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.54 (brs, 1H), 5.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.11 (quint, J = 7.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 9.0 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 11.7 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.92-0.82 (m, 2H)

mass: 485 (M+1)⁺.

EXAMPLE 30

(1) Synthesis of (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{[4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]ethanol [30] (hereinafter, referred to as the compound [30])

(1) 13.4 g of 3-(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)-8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridine [30-1] (hereinafter, referred to as the compound [30-1]) was obtained from 11.5 g of 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine (commercially available from Fluorochem Co. Ltd.) and 9.21 g of 3-cyclopropylpyridine-2-amine (synthesized by the method as described on p. 142 of the International Publication of WO 2006/025567) according to the methods of EXAMPLE 27-(1) and (2).

(2) 673 mg of the title compound [30] (hereinafter, referred to as the compound [30]) was obtained as an orange solid from 1.17 g of the compound [27-3] and 1.1 g of the compound [30-1] according to the method of EXAMPLE 27-(4).

The spectral data of the compound [30] are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.20 (brs, 1H), 8.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.39 (q, 4H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.06 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 8.8 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, 12.0 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 11.7 Hz, 8.8 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.87 (m, 2H)

mass: 489 (M+1)⁺.

EXAMPLE 31

Synthesis of (1S)-2-(tert-butylamino)-1-{4-[(1S)-1-{5-fluoro-4-[8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl}ethanol [31] (hereinafter, referred to as the compound [31])

(1) 143 mg of 3-(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)-8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine [31-1] (hereinafter, referred to as the compound [31-1]) was obtained from 113 mg of 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine (commercially available from Fluorochem Co. Ltd) and 104 mg of 3-trifluoromethylpyridine-2-amine (synthesized by the method as described on p.81 of the International Publication of WO 2006/025567) according to the methods of EXAMPLE 27-(1) and (2).

(2) 30.6 mg of the title compound [31] (hereinafter, referred to as the compound [31]) was obtained as a pale yellow solid from 45.6 mg of the compound [27-3] and 47 mg of the compound [31-1] according to the method of EXAMPLE 27-(4).

The spectral data of the compound [31] are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.55-9.25 (m, 1H), 8.47 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 6.85-6.73 (m, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 2.87 (dd, 12.0 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 12.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)

mass: 517 (M+1)⁺.

EXAMPLE 32

Synthesis of (R)-[4-((1S)-1-{[4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl][(2R)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl]methanol [32] (hereinafter, referred to as the compound [32])

15.6 mg of the title compound [32] (hereinafter, referred to as the compound [32]) was obtained as a yellow solid from 34.2 mg of the compound [25-4] and 30 mg of the compound [27-2] according to the methods of EXAMPLE 27-(3) and (4).

The spectral data of the compound [32] are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.27-9.05 (m, 1H), 8.39 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.78-6.70 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.75-1.53 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.21 (m, 1H), 0.86 (s, 3H)

mass: 495, 497 (M+1)⁺.

EXAMPLE 33

Synthesis of [4-((1S)-1-{[4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl][(2S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl]methanol [33] (hereinafter, referred to as the compound [33])

(1) 1.69 g of tert-butyl((1S)-1-{4-[(2S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl](hydroxy)methyl}phenyl)ethyl)carbamate [33-1] (hereinafter, referred to as the compound [33-1]) was obtained from 2.55 g of the compound [23-4a] according to the methods of EXAMPLES 19 and 20-(1).

(2) 10.5 mg of the title compound [33] (hereinafter, referred to as the compound [33]) was obtained from 30 mg of the compound [33-1] and 18.4 mg of the compound [27-2] according to the methods of EXAMPLE 27-(3) and (4).

The spectral data of the compound [33] are shown below.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.48-9.35 (m, 1H), 8.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 6.78-6.70 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H)
mass: 495, 497 (M+1)⁺.

EXAMPLES 34 and 35

Synthesis of 1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}ethyl)phenyl]-2-(dimethylamino)-2-methylpropan-1-ol [34] (hereinafter, referred to as the compound [34]) and [35] (hereinafter, referred to as the compound [35]) (here, the compound [34] and the compound [35] are diastereomers. Please see Table 14)

(1) 51 g of dimethylsulfoxide was dissolved in 70 mL of dichloromethane, and the temperature of the solution was kept at -78°C. Then, 160 mL of a dichloromethane solution in which 59.1 g of oxalyl dichloride is dissolved was added thereto. The mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes, and thereafter 120 mL of a dichloromethane solution in which 18.2 g of 2-(dimethylamino)-2-methylpropan-1-ol is dissolved was added thereto. The mixture was stirred at the same temperature for 20 minutes, 107 g of triethylamine was added thereto, and the mixture was stirred at the same temperature for 40 minutes. The reaction mixture was warmed to room temperature, and then diluted with dichloromethane. The obtained organic layer was washed with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, sequentially, and dried over anhydrous magnesium sulfate. Then, the insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by distillation under reduced pressure to obtain 11.1 g of 2-(dimethylamino)-2-methylpropanal [34-1] (hereinafter, referred to as the compound [34-1]).

(2) 12.8 g of tert-butyl ((1S)-1-{4-[2-(dimethylamino)-1-hydroxy-2-methylpropyl]phenyl}ethyl)carbamate [34-2] (hereinafter, referred to as the compound [34-2]) was obtained from 24.1 g of the compound [1-1] and 11.1 g of the compound [34-1] according to the methods of EXAMPLES 23 and 24-(4).

(3) 2.31 g of a mixture of the title compounds [34] and [35] was obtained from 6.24 g of the compound [34-2] and 2.34 g of the compound [27-2] according to the methods of EXAMPLES 27-(3) and (4).

(4) 70.2 mg of a mixture of the compounds [34] and [35] was separated on Chiralcel AD-H.

Conditions for optical separation are as follows.

Column: Chiralcel AD-H (Chiralcel AD-H, manufactured by DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), diameter of 20 mm, and length of 250 mm

Eluent: Hexane/2-propanol/diethylamine = 75/25/0.1

5 Flow rate: 12 mL/min

The obtained solution was concentrated under reduced pressure to obtain 22.5 mg of the title compound [34] (RT = 11.5 minutes) and 21 mg of the title compound [35] (RT = 22.3 minutes).

The spectral data of the compound [34] are shown below.

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 5H), 7.21-7.05 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)

mass: 483, 485 (M+1)⁺

The spectral data of the compound [35] are shown below.

15 ¹H-NMR ((CD₃OD) δ: 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 5H), 7.19-7.04 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)

mass: 483, 485 (M+1)⁺

20 EXAMPLES 36 and 37

Synthesis of [4-((1S)-1-{{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino}ethyl)phenyl](1-isopropylazetidin-3-yl) methanol [36] (hereinafter, referred to as the compound [36]) and [37] (hereinafter, referred to as the compound [37]) (here, the compound [36] and the compound [37] are diastereomers. Please see Table 15)

25 (1) 9.94 g of tert-butyl[(1S)-1-(4-{[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]carbonyl}phenyl)ethyl]carbamate [36-1] (hereinafter, referred to as the compound [36-1]) was obtained from 1-benzhydrylazetidine-3-carboxylic acid according to the methods of EXAMPLE 1-(1) and (2).

(2) 9.94 g of the compound [36-1] was dissolved in 100 mL of tetrahydrofuran and 20 mL of methanol, 799 mg of sodium borohydride was added thereto at room temperature, and the mixture was stirred at the same temperature for 2.5 hours. To the reaction mixture, water was added, and the mixture was extracted with chloroform. The obtained organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. Then, the insolubles were filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/0 to 30/70) to obtain 632 mg of tert-butyl((1S)-1-{4-[[1-(diphenyl methyl)azetidin-3-yl](hydroxy)methyl]phenyl}ethyl)carbamate [36-2] (hereinafter, referred to as the compound [36-2]).

35 (3) 6.26 g of tert-butyl ((1S)-1-{4-[hydroxy(1-isopropylazetidine 3-yl) methyl]phenyl}ethyl)carbamate [36-3] (hereinafter, referred to as the compound [36-3]) was obtained from 9.79 g of the compound [36-2] according to the methods of EXAMPLE 11-(3) and (4).

(4) 135 mg of a mixture of the title compounds [36] and [37] was obtained from 720 mg of the compound [36-3] and 200 mg of the compound [27-2] according to the methods of EXAMPLE 27-(3) and (4).

5 (5) 130 mg of the mixture of the compounds [36] and [37] was separated on Chiralcel AD-H.

Conditions for optical separation are as follows.

Column: Chiralcel AD-H (Chiralcel AD-H, manufactured by DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), diameter of 20 mm, and length of 250 mm

Eluent: Hexane/ethanol/diethylamine = 70/30/1

10 Flow rate: 12 mL/min

The obtained solution was concentrated under reduced pressure to obtain 36 mg of the title compound [36] (RT = 11.4 minutes) and 63 mg of the title compound [37] (RT = 21.8 minutes).

The spectral data of the compound [36] are shown below.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.90 (br, 1H), 8.22-8.16 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.60 (brs, 1H), 5.58 (brs, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.05-3.04 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H)
mass: 495, 497 (M+1)⁺.

The spectral data of the compound [37] are shown below.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.99 (br, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.57 (br, 1H), 5.61 (br, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.27 (quint, J = 6.3 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 5.9 Hz, 6H)
mass: 495, 497 (M+1)⁺.

25

EXAMPLE 38

Synthesis of (1S)-2-(tert-butylamino)-1-{4-[(1S)-1-({4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl}ethanol [38] (hereinafter, referred to as the compound [38])

30 (1) 180 mg of 3-(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbaldehyde [38-1] (hereinafter, referred to as the compound [38-1]) was obtained from 568 mg of 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine (commercially available from Fluorochem Co. Ltd) and 415 mg of 2-aminonicotinaldehyde (commercially available from Aldrich Corporation) according to the methods of EXAMPLE 27-(1) and (2).

35 (2) 97 mg of 3-(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)-8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine [38-2] (hereinafter, referred to as the compound [38-2]) was obtained from 180 mg of the compound [38-1] according to the method of EXAMPLE 4-(2).

(3) 12.9 mg of the title compound [38] (hereinafter, referred to as the compound [38]) was obtained from 33.5 mg of the compound [27-3] and 30 mg of the compound [38-2] according to the method of EXAMPLE 27-(4).

The spectral data of the compound [38] are shown below.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.36 (brs, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H 4/5), 8.25-8.22 (m, 1H 4/5), 7.97-7.93 (m, 1H 1/5+1H 1/5), 7.63-7.58 (m, 1H 4/5), 7.50-7.37 (m, 4H+1H 1/5+1H 1/5), 7.32 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H 4/5), 5.57-5.51 (m, 1H 4/5), 5.06-5.00 (m, 1H 4/5), 4.67-4.57 (m, 1H 4/5+1H 1/5+1H 1/5), 4.32-4.26 (m, 1H 1/5), 2.98-2.91 (m, 1H 1/5), 2.90-2.84 (m, 1H 4/5), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 3H), 1.12-1.10 (m, 9H 1/5), 1.09-1.06 (m, 9H 4/5)

10 mass: 499 (M+1)⁺.

REFERENCE 1

Synthesis of tert-butyl[(1S)-1-(4-formylphenyl)ethyl]carbamate [39]

5 g of the compound [1-1] was dissolved in 100 mL of tetrahydrofuran and cooled to -
15 78°C. Thereafter, 31.2 mL of n-butyllithium (1.6 M hexane solution) was added thereto, and the mixture was stirred for 1 hour at the same temperature. 774 μL of N,N-dimethylformamide was added to the produced white suspension, which was stirred for 5 hours while gradually heating back to room temperature. To the reaction mixture was added a saturated aqueous solution of ammonium chloride, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine
20 and dried over anhydrous magnesium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/0 - 50/50), to obtain 514 mg of tert-butyl[(1S)-1-(4-formylphenyl)ethyl]carbamate [39] as a pale yellow amorphous.

25 REFERENCE 2

Synthesis of benzyl4-[(4-[(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}phenyl)(hydroxy)methyl]piperidine-1-carboxylate [40]

267 mg of the compound [42] (See REFERENCE 4) was dissolved in a mixed solvent of 10 mL of tetrahydrofuran and 1 mL of methanol, then 22 mg of sodium borohydride was added thereto, and
30 the mixture was stirred overnight at room temperature. Water was added to the reaction solution, which was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with water and saturated brine in that order, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The insolubles were filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 100/0 - 30/70), to obtain 256 mg of benzyl4-[(4-[(1S)-1-
35 [(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}phenyl)(hydroxy)methyl]piperidine-1-carboxylate [40].

REFERENCE 3

Synthesis of benzyl(2R)-2-[(4-{(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}phenyl)(hydroxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate [41]

337 mg of benzyl(2R)-2-[(4-{(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}phenyl)(hydroxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate [41] was obtained from 1.06 g of benzyl(2R)-2-formylpyrrolidine-1-carboxylate (synthesized according to the method disclosed in Bioorg. Med. Chem., 2003.11. 3153-3164) and 1.14 g of the compound [1-1] according to the method of Example 2-(1).

REFERENCE 4

10 Synthesis of benzyl4-(4-{(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}benzoyl)piperidine-1-carboxylate [42]

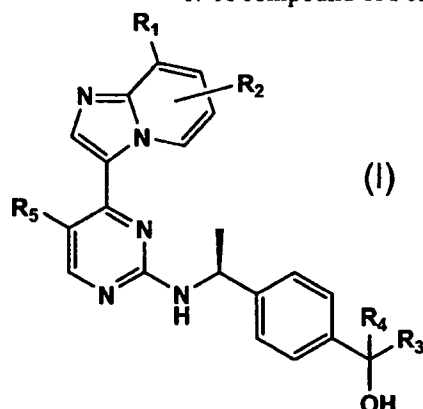
1.26 g of benzyl4-(4-{(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}benzoyl)piperidine-1-carboxylate [42] was obtained from 2.39 g of benzyl4-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate and 2.13 g of the compound [1-1] according to the method of Example 2-(1).

Industrial Applicability

The compound of the present invention has an excellent inhibitory effect against PLK1 and cell proliferation, and thus it is expected to serve as a useful antitumor agent in the field of medicine.

CLAIMS

1. A compound of Formula [I]:



or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof wherein:

R_1 and R_2 , which may be the same or different, are each a hydrogen atom; a halogen atom; a lower alkyl group having one to two carbon atoms, which may be substituted with one to three fluorine atoms; or a cyclopropyl group;

one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, while the other one of R_3 and R_4 is:

a) a lower alkyl group substituted with NR_aR_b , where R_a and R_b , which may be the same or different, are each a hydrogen atom, a lower alkyl group, a benzyl group, or a cycloalkyl group having three to six carbon atoms, wherein the cycloalkyl group may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 3):

1) a lower alkyl group;

2) a substituent selected from <Substituent Group β >; and

3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from <Substituent Group β >; and the cycloalkyl group may include an unsaturated bond;

b) a 4- to 6-membered aliphatic heterocyclic group selected from an azetidiny group, a pyrrolidinyl group, a piperidinyl group, and a piperazinyl group;

c) a lower alkyl group substituted with a 4- to 6-membered aliphatic heterocyclic group selected from an azetidiny group, a pyrrolidinyl group, a piperidinyl group, and a piperazinyl group,

d) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group selected from a pyrrolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a pyridyl group, a pyrazinyl group, and a pyrimidinyl group; or

e) a lower alkyl group substituted with a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group selected from a pyrrolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a pyridyl group, a pyrazinyl group, and a pyrimidinyl group, wherein the aliphatic heterocyclic group and aromatic heterocyclic group each independently may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 4):

1) a lower alkyl group;

2) a substituent selected from the <Substituent Group β >;

3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from the <Substituent Group β >; and

4) a cycloalkyl group having 3 to 6 carbon atoms, which may be substituted with one or more substituents selected from the <Substituent Group β >;

5 R_5 is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, or a lower alkyl group; and

<Substituent Group β > is defined as below:

<Substituent Group β >: a halogen atom, a hydroxy group, a nitro group, a cyano group, an amino group, a carbamoyl group, an aminosulfonyl group, an imino group, a lower alkylsulfonyl group, a lower alkylsulfonylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkoxycarbonyl group, a lower
10 alkoxycarbonylamino group, a lower alkanoyl group, a lower alkanoyloxy group, a lower alkylthio group, a carboxyl group, and a benzyl group.

2. The compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein R_5 is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, or a methyl group.

3. The compound according to Claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or ester
15 thereof, wherein R_1 is a lower alkyl group having 1 or 2 carbon atom(s), which may be substituted with 1 to 3 fluorine atoms; a cyclopropyl group; or a chlorine atom, and R_2 is a hydrogen atom.

4. The compound according to Claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein the <Substituent Group β > is a halogen atom, a hydroxyl group, an amino group, a lower alkylsulfonyl group, and a lower alkoxy group.

20 5. The compound according to Claim 4 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein:

one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, while the other one of R_3 and R_4 is:

a) a lower alkyl group substituted with NR_aR_b , where R_a and R_b , which may be the same or different, are each a hydrogen atom, a lower alkyl group, or a cycloalkyl group having five to six
25 carbon atoms, wherein the cycloalkyl group may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 3):

1) a lower alkyl group;

2) a substituent selected from <Substituent Group β >; and

3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from
30 <Substituent Group β >; or

b) a 4- or 6-membered aliphatic heterocyclic group selected from an azetidiny group, a pyrrolidiny group and a piperidiny group, wherein the aliphatic heterocyclic group may be substituted with one or more substituents, which may be the same or different, selected from the following 1) to 3):

1) a lower alkyl group;

35 2) a substituent selected from the <Substituent Group β >; and

3) a lower alkyl group substituted with one or more substituents selected from the <Substituent Group β >.

6. The compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein:

R_1 is a lower alkyl group having 1 or 2 carbon atom(s), which may be substituted with 1 to 3 fluorine atoms; a cyclopropyl group; or a halogen atom;

5 R_2 is a hydrogen atom;

one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, while the other one of R_3 and R_4 is an amino lower alkyl group (wherein said lower alkyl is a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s)) which is N-substituted or N,N-di-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a piperidinyl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a pyrrolidinyl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); an azetidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); or a cycloalkyl group having five to six carbon atoms, wherein the piperidinyl group, the pyrrolidinyl group, and the azetidiny group each independently may be further substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s), and the cycloalkyl group may be substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s) optionally having a hydroxy group; and

R_5 is a cyano group, a halogen atom, or a methyl group.

7. The compound according to Claim 6 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein:

20 R_1 is a methyl group, an ethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a cyclopropyl group, or a chlorine atom;

R_2 is a hydrogen atom;

one of R_3 and R_4 is a hydrogen atom, while the other one of R_3 and R_4 is a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s) which is substituted with a dimethylamino group, an isopropylamino group, 1,1-dimethylpropylamino group, or t-butylamino group; a piperidinyl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); a pyrrolidinyl group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); an azetidiny group which is N-substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 5 carbon atom(s); or a cyclopentyl group which may be substituted with a methyl group or a hydroxymethyl group, wherein the piperidinyl group, the pyrrolidinyl group, and the azetidiny group each independently may be further substituted with a linear or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atom(s); and

R_5 is a cyano group, a fluorine atom, or a methyl group.

8. The compound according to Claim 1 which is:

- 35 (a) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile;
- (b) 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-isopropylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;

- (c) 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- (d) 4-(8-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[hydroxy(1-methylpiperidin-3-yl)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- 5 (e) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-5-carbonitrile;
- (f) 2-(((1S)-1-{4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenyl}ethyl)amino)-4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-5-carbonitrile,
- (g) 4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-(((1S)-1-{4-[(1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)(hydroxy)methyl]phenyl}ethyl)amino)pyrimidine-5-carbonitrile;
- 10 (h) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol;
- (i) (1S)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]-2-[(1-methylcyclopentyl)amino]ethanol;
- 15 (j) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol;
- (k) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-(8-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol;
- (l) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{5-fluoro-4-[8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol;
- 20 (m) [4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl](1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methanol;
- (n) 1-[4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]-2-(dimethylamino)-2-methylpropan-1-ol;
- 25 (o) [4-((1S)-1-{4-(8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl](1-isopropylazetidin-3-yl)methanol; or
- (p) (1S)-2-(tert-butylamino)-1-[4-((1S)-1-{4-[8-(difluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)ethyl]phenyl]ethanol,
- or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

30 9. A pharmaceutical composition comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound according to Claim 1 as an active ingredient.

10. A PLK1 inhibitor comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of Claim 1 as an active ingredient.

11. An antitumor agent comprising, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of Claim 1 as an active ingredient.

35

BY0220YS Seqlist.txt

SEQUENCE LISTING

- <110> Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.
- <120> NOVEL AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS PLK1 INHIBITORS
- <130> BY0220YS
- <150> JP2006-356575
- <151> 2006-12-28
- <150> JP2007-265783
- <151> 2007-10-11
- <160> 1
- <170> PatentIn version 3.1
- <210> 1
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> Completely Synthetic Amino Acid Sequence
- <400> 1
- Arg Arg Arg Asp Glu Leu Met Glu Ala Ser Phe Ala Asp Gln Glu Ala Lys Val
- 1 5 10 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/075224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. C07D471/04 (2006.01) i, A61K31/506 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. C07D471/04, A61K31/506, A61P35/00, A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2008 Registered utility model specifications of Japan 1996-2008 Published registered utility model applications of Japan 1994-2008		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAplus (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/025567 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2006.03.09, see the whole document, especially, examples, claims & EP 1790650 A1 & AU 2005278292 A & CA 2577947 A & CN 101048406 A	1-11
A	WO 2003/000682 A1 (MERCK & CO., INC.) 2003.01.03, see the whole document & US 2004/176396 A1 & CA 2450555 A	1-11
A	FENG, D. et al., Synthesis and SAR of 2-(4-fluorophenyl)-3-pyrimidin-4-yl imidazo[1,2-a]-pyridine derivatives as anticoccidial agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006.09.26, Vol.16, p.5978-5981	1-11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19.02.2008		26.02.2008
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office		Hirofumi Toma
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3452

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/075224

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-502164 A (BIOGEN, INC.) 2006.01.19, see the whole document & WO 2004/021989 A2 & US 2006/135517 A1 & EP 1546112 A1 & CA 2497968 A & BR 314052 A & NO 20051493 A & IS 7725 A & NZ 539068 A & CN 1694871 A & PL 375691 A	1-11
A	WO 2004/043936 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 2004.05.27, see the whole document (No Family)	1-11

MEMORIA DESCRIPTIVA

NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPYRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PLK1

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de aminopiridina sustituido útil en el campo de la medicina, que inhibe la proliferación de células tumorales sobre la base de un efecto inhibidor contra PLK1, demostrando de esta manera un efecto antitumoral, y a un inhibidor de PLK1 y un agente antitumoral que contiene el derivado.

Técnica Antecedente

Se sabe que la proliferación es activa generalmente en células cancerosas en comparación con células normales, y en muchos casos, se cree que el desorden de la proliferación debido a la anormalidad en el mecanismo de control del ciclo celular es la causa del cáncer. Una fase mitótica (fase M) del ciclo celular es la etapa de repartir equitativamente un cromosoma entre las células hijas, y es esencial un control estricto en el procedimiento para la proliferación y supervivencia celular. Por lo tanto, se cree que la inhibición de la progresión de la fase M es un medio eficaz para inhibir la proliferación celular, y de forma práctica, agentes antitumorales que se dirigen a la fase M tales como taxol, vincristina, o similares han conseguido resultados clínicamente eficaces.

Debe apreciarse que muchas etapas de la progresión de la fase M se controlan por proteína quinasas que fosforilan proteínas. Una familia de PLK (quinasas de tipo polo) es la serina-treonina quinasa que juega un papel importante en el control del ciclo celular incluyendo la fase M, y esta familia incluye cuatro proteínas similares de PLK1, PLK2, PLK3, y SAK (Nature. Review. Molecular. Cell Biology (Nat. Rev. Mol. Cell Biol.), Vol. 5, 429, (2004)). De éstas, se sabe que PLK1 participa en una pluralidad de etapas importantes de la fase M en células de mamíferos: se ha notificado de que PLK1 participa en cada etapa de entrada de la fase M, control de centrosomas, separación de cromosomas, y citocinesis, fosforilando diversos sustratos (Nature. review. Molecular. Cell Biology.) (Nat. Rev. Mol. Cell Biol.), Vol. 5, 429, (2004)).

Además, hay muchos informes que sugieren que PLK1 se sobreexpresa en diversos tejidos cancerosos en seres humanos. Por ejemplo, se ha aprobado que PLK1 se sobreexpresa en cáncer de pulmón no microcítico (Oncogene, Vol. 14, 543, (1997)) y cáncer de cabeza y cuello (Cancer Research, Vol. 15, 2794, (1999)), y existen datos que demuestran que la sobreexpresión de PLK1 está relacionada con una prognosis de pacientes con esas enfermedades. También se ha notificado de que la expresión de PLK1 se aumenta en otros tipos de cáncer tales como en cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de ovario, y melanoma. Tales informes sugieren que la sobreexpresión de PLK1 está relacionada de una manera u otra con la alteración maligna de las células, y también que la función de PLK1 es importante particularmente en la progresión de la fase M en células cancerosas.

Por estos hechos, se cree que PLK1 es una posible diana para una estrategia antitumoral. De hecho, hay muchos informes sobre experimentos para examinar el efecto inhibidor sobre la función de PLK1 contra células cancerosas mediante el uso de diversas técnicas experimentales. Por ejemplo, se ha notificado que en el experimento de expresión de un mutante de PLK1 con la función inhibida en células mediante el uso de un vector viral, la inhibición de PLK1 promueve la apoptosis con selectividad por las células cancerosas (Cell growth & Differentiation (Cell growth & Diff.), Vol. 11, 615, (2000)). También existe un informe que demuestra que el ARNsi de PLK1 induce la inhibición del crecimiento y la apoptosis de las células cancerosas (Journal of National Cancer Institute (J. Natl. Cancer Inst.), Vol. 94, 1863 (2002)). Además, se ha notificado que el ARNsh de PLK1 (Journal of National Cancer Institute (J. Natl. Cancer Inst.), Vol. 96, 862, (2004)), o un oligonucleótido antisentido (Oncogene, Vol. 21, 3162 (2002)) proporciona un efecto antitumoral en un modelo de xenoinjerto de ratón. Esos resultados experimentales demuestran que la inhibición de la actividad de PLK1 promueve la inhibición del crecimiento y la apoptosis de las células cancerosas, y sugieren firmemente que un inhibidor de PLK1 es un agente antitumoral eficaz.

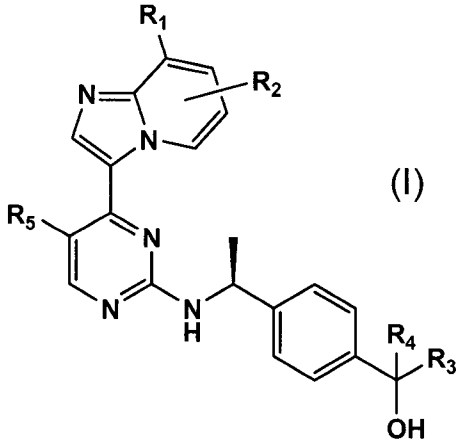
Los presentes inventores han presentado una aplicación de la patente un derivado de imidazol sustituido que tiene un efecto inhibidor de PLK (Publicación Internacional WO 2006/025567).

Descripción de la Invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo derivado de aminopirimidina que muestre un efecto inhibidor de PLK1 y una excelente actividad citostática (inhibición del crecimiento celular) basándose en el efecto inhibidor, para desarrollar de esta manera un agente antitumoral basándose en tal efecto inhibidor de PLK1.

Para lograr tal objeto, los inventores de la presente invención sintetizaron una gran diversidad de derivados de aminopirimidina, descubrieron que un compuesto representado por la Fórmula [I] muestra un excelente efecto inhibidor de PLK1 y una actividad citostática basándose en el efecto inhibidor, completando de esta manera la invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula [I]:



en la que cada uno de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior que tiene de uno a dos átomos de carbono, que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de flúor; o un grupo ciclopropilo;

uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R_3 y R_4 es:

a) un grupo alquilo inferior sustituido con NR_aR_b , donde cada uno de R_a y R_b , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo bencilo, o un grupo cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, donde el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 3):

1) un grupo alquilo inferior;

2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y el grupo cicloalquilo puede incluir un enlace insaturado;

b) un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros seleccionado entre un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, y un grupo piperazino;

c) un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros seleccionado entre un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, y un grupo piperazino,

d) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado entre un grupo pirrolo, un grupo imidazolo, un grupo pirazolo, un grupo piridino, un grupo pirazino, y un grupo pirimidino; o

e) un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado entre un grupo pirrolo, un grupo imidazolo, un grupo pirazolo, un grupo piridino, un grupo pirazino, y un grupo pirimidino, donde cada uno del grupo heterocíclico alifático y el grupo heterocíclico aromático pueden estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 4):

1) un grupo alquilo inferior;

2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >;

3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

4) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >;

R_5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior; y

<Grupo de Sustituyentes β > es como se define a continuación:

<Grupo de Sustituyentes β >: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo imino, un grupo alquilsulfonilo

inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo alcoxicarbonilamino inferior, un grupo alcanóilo inferior, un grupo alcanoiloxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo carboxilo, y un grupo bencilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. El compuesto representado por la Fórmula (I) anterior incluye todos los enantiómeros y diastereómeros existentes además de los racematos del compuesto.

La invención también se refiere a una preparación combinada para la administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento del cáncer, donde la preparación combinada incluye dos preparaciones separadas de:

- * una preparación que incluye, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, el compuesto representado por la Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y

- * una preparación que incluye, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral seleccionado entre el grupo constituido por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas, compuestos de complejos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica, y otros agentes antitumorales, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde:

- los agentes alquilantes antitumorales son *N*-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, busulfan, mitobronitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, y carmustina;

- los antimetabolitos antitumorales son metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, y pemetrexed disodio;

- los antibióticos antitumorales son actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatin stimalamer, idarrubicina, sirolimus, y valrubicina;

- los agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas son vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel, y vinorelbina;

- los compuestos de complejos de platino antitumorales son cisplatino, carboplatino, nedaplatino, y oxaliplatino;

- los derivados de camptotecina antitumorales son irinotecano, topotecano, y camptotecina;

- los inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales son gefitinib, imatinib, y erlotinib;

- los anticuerpos monoclonales son cetuximab, bevacizumab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab, y trastuzumab;

los interferones son interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a, e interferón γ -n1;

los modificadores de la respuesta biológica son krestina, lentinan, sizofiran, picibanil, y ubenimex; y

los otros agentes antitumorales son mitoxantrona, *L*-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetin alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasodio, denileucina difitox, aldesleucina, tirotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina, y goserelina.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, el compuesto representado por la Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y un agente antitumoral seleccionado entre el grupo constituido por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas, compuestos de complejos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica, y otros agentes antitumorales (donde la definición de cada agente antitumoral tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

La invención también se refiere a un procedimiento para tratar cánceres, que comprende administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto representado por la Fórmula [I] anterior o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antitumoral seleccionado entre el grupo constituido por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas, compuestos de complejos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica, y otros agentes antitumorales (donde la definición de cada agente antitumoral tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

La invención también se refiere al uso de un inhibidor de PLK1 para la preparación de un medicamento en el tratamiento del cáncer, y el uso de un inhibidor de PLK1 junto con un agente antitumoral para la preparación de un medicamento en el tratamiento del cáncer. Además, la invención se refiere a un procedimiento para tratar cánceres en mamíferos (particularmente en seres humanos) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PLK1 a los mamíferos, y a un procedimiento para tratar cánceres en mamíferos (particularmente en seres humanos) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PLK1 a los mamíferos junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antitumoral.

Además, la invención se refiere a un agente para tratar cánceres incluyendo un inhibidor de PLK1 como un ingrediente activo, y a un agente para tratar cánceres que comprende, junto con un agente antitumoral, un inhibidor de PLK1 como un ingrediente activo.

En lo sucesivo, se explicarán los símbolos y términos descritos en la presente memoria descriptiva.

El “grupo alquilo inferior” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono, y sus ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, y similares.

El “grupo cicloalquilo” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo alicíclico de 3 a 8 miembros y sus ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, y similares, y preferiblemente se refiere a un grupo alicíclico de 3 a 6 miembros. Los ejemplos preferidos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo.

El “grupo heterocíclico alifático” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado que tiene en general al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, además de átomos de carbono, es decir, un anillo condensado mono-, di- o tricíclico. Los ejemplos incluyen un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahydrofuranoilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo tiomorfolino, un grupo tetrahydroquinolilo, un grupo tetrahydroisoquinolilo, y similares. El “grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado, es decir, un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros, y sus ejemplos incluyen un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, y similares.

El “grupo heterocíclico aromático” en la Fórmula (I) anterior se refiere en general a un grupo heterocíclico con propiedades aromáticas que contiene al menos un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o similar, y sus ejemplos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 a 7 miembros y grupos heterocíclicos de anillo condensado formados por fusión de un anillo de 3 a 8 miembros con el grupo heterocíclico monocíclico, y similares. Específicamente, pueden mencionarse un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo indolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzofuranilo, y similares. El “grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros con propiedades aromáticas, y sus ejemplos incluyen un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, y similares.

El “átomo de halógeno” en la Fórmula (I) anterior puede ejemplificarse por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, o similar, y entre éstos se prefieren, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, y un átomo de bromo.

El “grupo alquilsulfonilo inferior” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un sustituyente formado por unión del “grupo alquilo inferior” anterior con un átomo de azufre de un grupo sulfonilo, y sus ejemplos incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, y similares.

El “grupo alquilsulfonilamino inferior” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un sustituyente formado por *N*-sustitución del “grupo alquilsulfonilo inferior” anterior con un grupo amino, y sus ejemplos incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo butilsulfonilamino, y similares.

El “grupo alcoxi inferior” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo formado por unión del “grupo alquilo inferior” con un átomo de oxígeno, y sus ejemplos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *sec*-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo isohexiloxi, y similares.

El “grupo alcoxicarbonilo inferior” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo formado por unión del “grupo alcoxi inferior” con un grupo carbonilo, y los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo *sec*-butoxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo neopentiloxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo, un grupo isohexiloxicarbonilo, y similares.

El “grupo alcoxicarbonilamino inferior” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo formado por *N*-sustitución del “grupo alcoxicarbonilo inferior” con un grupo amino, y los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo propoxicarbonilamino, un grupo isopropoxicarbonilamino, un grupo butoxicarbonilamino, un grupo isobutoxicarbonilamino, un grupo *sec*-butoxicarbonilamino, un grupo *terc*-butoxicarbonilamino, un grupo pentiloxicarbonilamino, un grupo neopentiloxicarbonilamino, un grupo hexiloxicarbonilamino, un grupo isohexiloxicarbonilamino, y similares.

El “grupo alcanóilo inferior” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo formado por unión del “grupo alquilo inferior” con un grupo carbonilo, y es preferiblemente un grupo en el que el grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono está unido a un grupo carbonilo. Por ejemplo, puede mencionarse un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloílo, un grupo pentanoílo, y similares.

El “grupo alcanoiloxi inferior” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un grupo formado por unión del “grupo alcanóilo inferior” con un átomo de oxígeno, y sus ejemplos incluyen un grupo

acetiloxi, un grupo propioniloxi, un grupo butiriloxi, un grupo isobutiriloxi, un grupo valeriloxi, un grupo isovaleriloxi, un grupo pivaloiloxi, un grupo pentanoiloxi, y similares.

El “grupo alquiltio inferior” en la Fórmula (I) anterior se refiere a un sustituyente formado por unión del “grupo alquilo inferior” con un átomo de azufre, y sus ejemplos incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo butiltio, y similares.

El término “PLK” representa una quinasa de tipo polo.

El término “PLK1” es uno de los miembros de la familia PLK (quinasa de tipo polo) constituida por PLK1, PLK2, PLK3, y SAK.

El término “inhibidor de PLK1” es un fármaco para inhibir la quinasa de tipo polo 1.

Las expresiones “sal farmacéuticamente aceptable o éster” y “vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable” se explicarán a continuación.

El término “tratamiento del cáncer” (“para tratar el cáncer”), como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la inhibición del crecimiento de células cancerosas mediante la administración de un agente antitumoral a pacientes con cáncer. Preferiblemente, el tratamiento hace retroceder el crecimiento de células cancerosas, es decir, produce una reducción del tamaño del tumor que puede medirse. Más preferiblemente, el tratamiento elimina completamente el cáncer.

El término “cáncer”, como se usa en la presente memoria descriptiva, incluye tumores sólidos y cánceres hematopoyéticos. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen cáncer cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de la vesícula biliar/conductos biliares, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, corioepitelioma, cáncer de útero, cáncer cervical, cáncer pélvico renal/de uréter, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer embrional, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, y similares. Los ejemplos de los cánceres hematopoyéticos incluyen leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielogenosa crónica, policitemia verdadera, linfoma maligno, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, y similares.

El término “preparación”, como se usa en la presente memoria descriptiva, incluye preparaciones orales y preparaciones parenterales. La preparación oral se ejemplifica por un comprimido, cápsula, polvo, gránulo, o similar, preferiblemente un comprimido, cápsula, o similar. La preparación parenteral se ejemplifica por una preparación líquida esterilizada tal como una solución, suspensión, y similares, que es específicamente una preparación inyectable, infusión de goteo, y similares, y preferiblemente es una preparación para inyección intravenosa y goteo intravenoso.

El término “preparación combinada”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la preparación que incluye dos o más tipos para la administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento, que puede proporcionarse como una preparación o composición farmacéutica de tipo kit. La “preparación combinada” también incluye preparaciones preparadas

combinando adicionalmente una o más preparaciones con la preparación combinada descrita anteriormente que incluye dos preparaciones separadas que son útiles en el tratamiento del cáncer.

Además de las dos preparaciones separadas, una o más preparaciones que incluyen al menos un agente antitumoral seleccionado entre el grupo constituido por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas, compuestos de complejos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica, y otros agentes antitumorales (donde la definición de cada agente antitumoral tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, pueden combinarse adicionalmente, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En este caso, la al menos una preparación combinada adicionalmente puede administrarse simultáneamente, por separado, o secuencialmente con las dos preparaciones separadas. La preparación combinada que incluye tres preparaciones puede ejemplificarse por: una preparación que comprende el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior; una preparación que comprende 5-fluorouracilo; y una preparación que comprende leucovorina.

Para la preparación combinada, las dos preparaciones separadas pueden ser una preparación oral o una preparación parenteral, o como alternativa, una de las dos preparaciones separadas puede ser una preparación oral mientras que la otra es una preparación parenteral (preparación inyectable o infusión por goteo).

Para la "preparación" de acuerdo con la invención, puede incluirse una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Se cree que la técnica de formulación está el conocimiento técnico común de los especialistas en el campo técnico, y por lo tanto es bien conocida. Preferiblemente, tal preparación puede formarse, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una preparación para administración oral, infusión intravenosa, o inyección, usando varios procedimientos conocidos generalmente por los especialistas en la técnica.

El término "administración", como se usa en la presente memoria descriptiva, incluye administración parenteral y/o administración oral en caso de usar la preparación combinada de acuerdo con la invención. Es decir, cuando se administra la preparación combinada, las dos pueden administrarse por vía parenteral, o una puede administrarse por vía parenteral mientras que la otra se administra por vía oral, o de otra forma, las dos pueden administrarse por vía oral. Aquí, la "administración parenteral" incluye, por ejemplo, administración intravenosa, administración subcutánea, administración intramuscular, y similares, y preferiblemente incluye la administración intravenosa. Cuando se administran tres o más preparaciones en combinación, al menos una preparación puede administrarse por vía parenteral, preferiblemente por vía intravenosa, y más preferiblemente se administra por un goteo intravenoso o inyección intravenosa. Además, en caso de administrar tres o más preparaciones en

combinación, cualquiera de las preparaciones puede ser una preparación oral o una preparación parenteral.

En la práctica de la invención, el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior puede administrarse simultáneamente con otro agente antitumoral. Además, el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior puede administrarse primero y posteriormente puede administrarse el otro agente antitumoral, o como alternativa puede administrarse primero el otro agente antitumoral y posteriormente puede administrarse el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior. Además, puede administrarse el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior y después puede administrarse el otro agente antitumoral por separado con un intervalo de tiempo, o, como alternativa, puede administrarse el otro agente antitumoral y después puede administrarse el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior por separado con un intervalo de tiempo. El orden de administración y el intervalo de administración pueden seleccionarse apropiadamente por los especialistas en la técnica, dependiendo de la preparación usadas que incluye el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior, incluyendo la preparación un agente antitumoral que puede usarse en combinación, del tipo de células cancerosas a tratar, y de la afección del paciente.

El término “simultáneamente”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa administración casi al mismo tiempo para un tratamiento. El término “por separado” significa administrar por separado en momentos diferentes para un tratamiento, y por ejemplo, se refiere al caso en el que se usa una medicación el primer día y se usa otra medicación al día siguiente para un tratamiento. El término “secuencialmente” significa administrar en orden, y por ejemplo, se refiere al caso en el que se usa primero una medicación, y después, se usa la otra medicación después de un intervalo de tiempo predeterminado para un tratamiento.

El término “agentes alquilantes antitumorales”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un agente de alquilación que tiene actividad antitumoral, y aquí el “agente de alquilación” se refiere en general al agente que proporciona un grupo alquilo en una reacción de alquilación de un compuesto orgánico en el que el átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo alquilo. Los ejemplos de los “agentes alquilantes antitumorales” incluyen *N*-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, busulfan, mitobronitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, carmustina, y similares.

El término “antimetabolitos antitumorales”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un antagonista metabólico que tiene actividad antitumoral, y aquí el “antagonista metabólico” en el sentido más amplio incluye sustancias que hacen que se produzca un cambio metabólico normal debido a su estructura o función similar a los metabolitos (vitaminas, coenzimas, aminoácidos, azúcares, etc.) que son factores importantes en el organismo, y sustancias que previenen la producción de intermedios de alta energía inhibiendo un sistema de transporte de electrones. Los ejemplos de los “antimetabolitos antitumorales” incluyen metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina,

mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, pemetrexed disodio, y similares.

El término “antibióticos antitumorales”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un antibiótico que tiene actividad antitumoral, y los “antibióticos” aquí se preparan mediante microorganismos, e incluyen sustancias que inhiben el crecimiento u otras funciones de las células en microorganismos u otros organismos. Los ejemplos de los “antibióticos antitumorales” incluyen actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomicina, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatin stimalamer, idarrubicina, sirolimus, valrubicina, y similares.

El término “agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas”, como se usa en la presente memoria descriptiva, incluye compuestos que tienen actividad antitumoral, originados en plantas, y los compuestos que se someten a una modificación química. Los ejemplos de los “agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas” incluyen vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, y similares.

El término “derivados de camptotecina antitumorales”, como se usa en la presente memoria descriptiva, incluye camptotecina *per se*, y se refiere a un compuesto inhibidor contra la proliferación de células cancerosas, que está relacionado estructuralmente con la camptotecina. Los “derivados de camptotecina antitumorales” no se limitan particularmente a, pero pueden ejemplificarse por, camptotecina, 10-hidroxi camptotecina, topotecano, irinotecano, 9-aminocamptotecina, o similares. El irinotecano se metaboliza *in vivo* y muestra actividad antitumoral como SN-38. Se cree que el derivado de camptotecina tiene un mecanismo de acción y una actividad prácticamente similares a la camptotecina (Nitta y col., cancer and chemotherapeutics, 14, 850-857 (1987), etc.).

El término “compuestos de complejos de platino antitumorales”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un compuesto de complejo de platino que tiene actividad antitumoral, y el “compuesto de complejo de platino” aquí significa un compuesto de complejo de platino que proporciona platino en forma de ion. Los ejemplos preferidos del compuesto de platino incluyen cisplatino; ion *cis*-diamina diaquo platino (II); cloruro de cloro(dietilenotriamina)-platino (II); dicloro(etilendiamina)-platino (II); diamina(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platino (II)(carboplatino); espiroplatino; iroplatino; diamina(2-etilmalonato)-platino (II); etilendiamina malonato platino (II); aqua(1,2-diamino dicitclohexano)sulfato platino (II); aqua(1,2-diamino dicitclohexano)malonato platino (II); (1,2-diaminociclohexano)malonato platino (II); (4-carboxiftalato)(1,2-diaminociclohexano)platino (II); (1,2-diaminociclohexano)-(isocitrato)platino (II); (1,2-diaminociclohexano)oxalato platino (II); omaplatino; tetraplatino; carboplatino; nedaplatino; y oxaliplatino. Además, otros compuestos de complejos de platino antitumorales ejemplificados en la presente memoria descriptiva son conocidos generalmente y están disponibles en el mercado, y/o pueden formarse a partir de los conocidos por los especialistas en la técnica de acuerdo con técnicas convencionales.

El término “inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un inhibidor de tirosina quinasa que tiene actividad antitumoral, y aquí el “inhibidor de tirosina quinasa” se refiere a una sustancia química para inhibir una “tirosina quinasa” que está implicada en la transferencia de un grupo γ -fosfato de ATP a un grupo hidroxilo de una tirosina específica en proteínas. Los ejemplos de los “inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales” incluyen gefitinib, imatinib, erlotinib, y similares.

El término “anticuerpos monoclonales”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un anticuerpo producido a partir de células monoclonales formadoras de anticuerpos, y los ejemplos incluyen cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab, trastuzumab, y similares.

El término “interferones”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un interferón que tiene actividad antitumoral, y en general en el caso de infección viral, es una glicoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 que se produce/segrega por la mayoría de las células animales. Al igual que inhibe la proliferación viral, el interferón inhibe la proliferación de células (en particular células tumorales) y muestra diversas actividades efectoras de inmunidad incluyendo la potenciación de la actividad asesina natural; y se conoce como una de las citoquinas. Los ejemplos del “interferón” incluyen interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a, interferón γ -n1, y similares.

El término “modificadores de la respuesta biológica”, como se usa en la presente memoria descriptiva, también se abrevia como BRM, y generalmente es un término genérico de sustancias o fármacos que llevan a alcanzar beneficios individuales contra tumores, infecciones u otras enfermedades por regulación de reacciones biológicas tales como un mecanismo de defensa que poseen los organismos, y supervivencia, proliferación o diferenciación de células de tejidos. Los ejemplos de los “modificadores de la respuesta biológica” incluyen krestina, lentinan, esquizofilan, picibanil, ubenimex, y similares.

El término “otros agentes antitumorales”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un agente antitumoral que tiene una actividad antitumoral que no está incluida en ninguna de las anteriores. Los ejemplos de los “otros agentes antitumorales” incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetin alfa, anastrozol, exemstano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasodio, denileucina diftotox, aldesleucina, tiotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina, goserelina, y similares.

Todos los “agentes alquilantes antitumorales”, “antimetabolitos antitumorales”, “antibióticos antitumorales”, “agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas”, “compuestos de complejos de platino antitumorales”, “derivados de camptotecina antitumorales”, “inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales”, “anticuerpos monoclonales”, “interferones”, “modificadores de la respuesta biológica”, y “otros agentes antitumorales” anteriores son generalmente conocidos y están disponibles en el mercado, o pueden prepararse por los especialistas en la técnica de acuerdo con

procedimientos conocidos *per se* o procedimientos comúnmente conocidos/usados. Se describe un procedimiento para producir gefitinib, por ejemplo, en la memoria descriptiva de la Patente de Estados Unidos N° 5.770.599; un proceso para producir cetuximab, por ejemplo, en la Publicación Internacional WO 96/40210; un proceso para producir bevacizumab, por ejemplo, en la Publicación Internacional WO 94/10202; un proceso para producir oxaliplatino, por ejemplo, en las memorias descriptivas de las Patentes de Estados Unidos N° 5.420.319 y 5.959.133; un proceso para producir gemcitabina, por ejemplo, en las memorias descriptivas de las Patentes de Estados Unidos N° 5.434.254 y 5.223.608; un proceso para producir camptotecina en las memorias descriptivas de las Patentes de Estados Unidos N° 5.162.532, 5.247.089, 5.191.082, 5.200.524, 5.243.050, y 5.321.140; un proceso para producir irinotecano, por ejemplo, en la memoria descriptiva de la Patente de Estados Unidos N° 4.604.463; un proceso para producir topotecano, por ejemplo, en la memoria descriptiva de la Patente de Estados Unidos N° 5.734.056; un proceso para producir temozolomida, por ejemplo, en la memoria descriptiva de la Publicación de Patente Japonesa sin Examinar N° H4-5029; y un proceso para producir rituximab en la memoria descriptiva de la Publicación de Patente Japonesa sin Examinar N° H2-503143.

Para los agentes alquilantes antitumorales, por ejemplo, *N*-óxido de mostaza de nitrógeno está disponible en el mercado con el nombre de producto Nitromin de Mitsubishi Pharma Corporation; ciclofosfamida está disponible en el mercado con el nombre de producto Endoxan de Shionogi & Co., Ltd.; ifosfamida está disponible en el mercado con el nombre de producto ifomide de Shionogi & Co., Ltd.; melfalan está disponible en el mercado con el nombre de producto Alkeran de GlaxoSmithKline; busulfan está disponible en el mercado con el nombre de producto Mablin de Takeda pharmaceutical; mitobronitol está disponible en el mercado con el nombre de producto Myebrol de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd; carbocuna está disponible en el mercado con el nombre de producto Esquinon de Sankyo Co., Ltd; tiotepa está disponible en el mercado con el nombre de producto Tespamin de Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd; ranimustina está disponible en el mercado con el nombre de producto Cymerin de Mitsubishi Pharma Corporation; nimustina está disponible en el mercado con el nombre de producto Nidran de Sankyo Co., Ltd.; temozolomida está disponible en el mercado con el nombre de producto Temodal de Schering-Plough Co., Ltd.; y carmustina está disponible en el mercado con el nombre de producto Gliadel wafer de Guilford Pharmaceuticals.

Para los antimetabolitos antitumorales, por ejemplo, metotrexato está disponible en el mercado con el nombre de producto Methotrexate de Takeda pharmaceutical; ribósido de 6-mercaptopurina está disponible en el mercado con el nombre de producto Tioinosine de Aventis Co., Ltd.; mercaptopurina está disponible en el mercado con el nombre de producto Leukerin de Takeda pharmaceutical; 5-fluorouracilo está disponible en el mercado con el nombre de producto 5-FU de Kyowa Hakko Co., Ltd.; tegafur está disponible en el mercado con el nombre de producto Futraful de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd; doxifluridina está disponible en el mercado con el nombre de producto Furtulon de Roche Japan; carmofur está disponible en el mercado con el nombre de producto Yamafur de Yamanouchi Pharmaceutical; citarabina está disponible en el mercado con el nombre de producto

Cylocide de Nippon Shinyaku Co., Ltd.; ocfosfato de citarabina está disponible en el mercado con el nombre de producto Starasid de Nippon Kayaku Co., Ltd.; enocitabina está disponible en el mercado con el nombre de producto Sunrabin de Asahi Kasei Corporation; S-1 está disponible en el mercado con el nombre de producto TS-1 de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.; gemcitabina está disponible en el mercado con el nombre de producto Gemzar de Eli Lilly Co., Ltd.; fludarabina está disponible en el mercado con el nombre de producto Fludara de Japan Schering-Plough K.K.; y pemetrexed disodio está disponible en el mercado con el nombre de producto Alimta de Eli Lilly Co., Ltd.

Para los antibióticos antitumorales, por ejemplo, actinomicina D está disponible en el mercado con el nombre de producto Cosmegen de Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.; doxorubicina está disponible en el mercado con el nombre de producto Adriacin de Kyowa Hakko Co., Ltd.; daunorubicina está disponible en el mercado con el nombre de producto Daunomicina de Meiji Seika, Ltd.; neocarzinostatina está disponible en el mercado con el nombre de producto Neocarzinostatin de Yamanouchi Pharmaceutical; bleomicina está disponible en el mercado con el nombre de producto Bleo de Nippon Kayaku Co., Ltd.; peplomycin está disponible en el mercado con el nombre de producto Peplo de Nippon Kayaku Co., Ltd.; mitomicina C está disponible en el mercado con el nombre de producto Mitomicina de Kyowa Hakko Co., Ltd.; aclarrubicina está disponible en el mercado con el nombre de producto Aclacinon de Yamanouchi Pharmaceutical; pirarubicina está disponible en el mercado con el nombre de producto Pinorubin de Nippon Kayaku Co., Ltd.; epirubicina está disponible en el mercado con el nombre de producto Farmorubicin de Pharmacia corporation; zinostatin estimalamer está disponible en el mercado con el nombre de producto Smancs de Yamanouchi Pharmaceutical; idarubicina está disponible en el mercado con el nombre de producto Idamicina de Pharmacia corporation; sirolimus está disponible en el mercado con el nombre de producto Rapamune de Wyeth; y valrubicina está disponible en el mercado con el nombre de producto Valstar de Anthra pharmaceutical.

Para los agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas, por ejemplo, vincristina está disponible en el mercado con el nombre de producto Oncovin de Shionogi & Co., Ltd.; vinblastina está disponible en el mercado con el nombre de producto Vinblastin de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.; vindesina está disponible en el mercado con el nombre de producto Fildesin de Shionogi & Co., Ltd.; etopósido está disponible en el mercado con el nombre de producto Lastet de Nippon Kayaku Co., Ltd.; sobzoxan está disponible en el mercado con el nombre de producto Perazolin de Zenyaku Kogyo; docetaxel está disponible en el mercado con el nombre de producto Taxotere de Aventis Co., Ltd.; paclitaxel está disponible en el mercado con el nombre de producto Taxol de Bristol-Myers K.K.; y vinorelbina está disponible en el mercado con el nombre de producto Navelbine de Kyowa Hakko Co., Ltd.

Para los compuestos de complejos de platino antitumorales, por ejemplo, cisplatino está disponible en el mercado con el nombre de producto Randa de Nippon Kayaku Co., Ltd.; carboplatino está disponible en el mercado con el nombre de producto Paraplatin de Bristol-Myers K.K.; nedaplatino

está disponible en el mercado con el nombre de producto Aqupla de Shionogi & Co., Ltd.; y oxaliplatino está disponible en el mercado con el nombre de producto Eloxatin de Sanofi K.K.

Para los derivados de camptotecina antitumorales, por ejemplo, irinotecano está disponible en el mercado con el nombre de producto Campto de Yakult Co., Ltd.; topotecano está disponible en el mercado con el nombre de producto Hycamtin de GlaxoSmithKline; y camptotecina está disponible en el mercado de Aldrich Chemical Company, U.S.A., etc.

Para los inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, por ejemplo, gefitinib está disponible en el mercado con el nombre de producto Iressa de AstraZeneca; imatinib está disponible en el mercado con el nombre de producto Gleevec de Novartis pharma K.K.; y erlotinib está disponible en el mercado con el nombre de producto Tarceva de OSI pharmaceutical, Inc.

Para los anticuerpos monoclonales, por ejemplo, cetuximab está disponible en el mercado con el nombre de producto Erbitux de Bristol-Myers Squibb Company; bevacizumab está disponible en el mercado con el nombre de producto Avastin de Genentech Inc.; rituximab está disponible en el mercado con el nombre de producto Rituxan de Biogen Idec Inc.; alemtuzumab está disponible en el mercado con el nombre de producto Campath de Berlex, Inc.; y trastuzumab está disponible en el mercado con el nombre de producto Herceptin de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Para los interferones, por ejemplo, interferón α está disponible en el mercado con el nombre de producto Sumiferon de Sumitomo Pharma Co., Ltd.; interferón α -2a está disponible en el mercado con el nombre de producto Canferon-A de Takeda pharmaceutical; interferón α -2b está disponible en el mercado con el nombre de producto Intron A de Schering-Plough Co., Ltd.; interferón β está disponible en el mercado con el nombre de producto IFN β de Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.; interferón γ -1a está disponible en el mercado con el nombre de producto Imunomax- γ de Shionogi & Co., Ltd.; e interferón γ -n1 está disponible en el mercado con el nombre de producto Ogamma de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Para los modificadores de la respuesta biológica, por ejemplo, krestina está disponible en el mercado con el nombre de producto Krestin de Sankyo Co., Ltd.; lentinan está disponible en el mercado con el nombre de producto Lentinan de Aventis Co., Ltd.; esquizofilan está disponible en el mercado con el nombre de producto Sonifilan de Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.; picibanil está disponible en el mercado con el nombre de producto Picibanil de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; y ubenimex está disponible en el mercado con el nombre de producto Bestatin de Nippon Kayaku Co., Ltd.

Para los otros agentes antitumorales, por ejemplo, mitoxantrona está disponible en el mercado con el nombre de producto Novantron de Wyeth-Lederie Japan; *L*-asparaginasa está disponible en el mercado con el nombre de producto Leunase de Kyowa Hakko Co., Ltd.; procarbazona está disponible en el mercado con el nombre de producto Natulan de Roche Japan; dacarbazina está disponible en el mercado con el nombre de producto Dacarbazina de Kyowa Hakko Co., Ltd.; hidroxycarbamida está disponible en el mercado con el nombre de producto Hydrea de Bristol K.K.; pentostatina está disponible en el mercado con el nombre de producto Coforin de Chemo-Sero-

Therapeutic Research Institute; tretinoína está disponible en el mercado con el nombre de producto Vesanoid de Roche Japan; alefacept está disponible en el mercado con el nombre de producto Amevive de Biogen Idec Inc.; darbepoetina alfa está disponible en el mercado con el nombre de producto Aranesp de Amgen Inc.; anastrozol está disponible en el mercado con el nombre de producto Arimidex de AstraZeneca; exemestano está disponible en el mercado con el nombre de producto Aromasin de Pfizer Inc.; bicalutamida está disponible en el mercado con el nombre de producto Casodex de AstraZeneca; leuprorelina está disponible en el mercado con el nombre de producto Lupulin de Takeda pharmaceutical; flutamida está disponible en el mercado con el nombre de producto Eulexin de Schering-Plough Co., Ltd.; fulvestrant está disponible en el mercado con el nombre de producto Faslodex de AstraZeneca; pegaptanib octasodio está disponible en el mercado con el nombre de producto Macugen de Guilad Sciences Inc.; denileucina difitox está disponible en el mercado con el nombre de producto Ontak de Ligand Pharmaceuticals Inc.; aldesleucina está disponible en el mercado con el nombre de producto Proleucina de Chiron Corporation; Tirotropina alfa está disponible en el mercado con el nombre de producto Thyrogen de Genzyme; Trióxido de arsénico está disponible en el mercado con el nombre de producto Trisenox de Cell Therapeutics, Inc.; bortezomib se produce con el nombre de producto Velcade de Millenium; capecitabina se produce con el nombre de producto Xeloda de Roche; y goserelina se produce con el nombre de producto Zoladex de AstraZeneca.

El término “agentes antitumorales”, como se usa en la presente memoria descriptiva, incluye agentes antitumorales seleccionados entre “agentes alquilantes antitumorales”, “antimetabolitos antitumorales”, “antibióticos antitumorales”, “agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas”, “compuestos de complejos de platino antitumorales”, “derivados de camptotecina antitumorales”, “inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales”, “anticuerpos monoclonales”, “interferones”, “modificadores de la respuesta biológica”, y “otros agentes antitumorales”.

Las realizaciones del compuesto representado por la Fórmula (I) anterior se describirán con más detalle.

cada uno de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de flúor; o un grupo ciclopropilo.

R_1 es preferiblemente un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 2 átomo(s) de carbono que puede(n) estar sustituido(s) con 1 a 3 átomo(s) de flúor; un grupo ciclopropilo; o un átomo de cloro.

R_1 es más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, o un átomo de cloro.

R_1 es aún más preferiblemente un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, o un átomo de cloruro.

R_2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Para R_3 y R_4 , uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, y el otro de R_3 y R_4 es:

a) un grupo alquilo inferior sustituido con NR_aR_b , donde cada uno de R_a y R_b , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo bencilo, o un grupo cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, donde el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 3):

- 1) un grupo alquilo inferior;
- 2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y
- 3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y el grupo cicloalquilo puede incluir un enlace insaturado;

b) un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros seleccionado entre un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, y un grupo piperazino; o

c) un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros seleccionado entre un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, y un grupo piperazino,

d) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado entre un grupo pirrolo, un grupo imidazolo, un grupo pirazolo, un grupo piridino, un grupo pirazino, y un grupo pirimidino; o

e) un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado entre un grupo pirrolo, un grupo imidazolo, un grupo pirazolo, un grupo piridino, un grupo pirazino, y un grupo pirimidino, donde cada uno del grupo heterocíclico alifático y el grupo heterocíclico aromático pueden estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 4):

- 1) un grupo alquilo inferior;
- 2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >;
- 3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y
- 4) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >.

Para R_3 y R_4 , se prefiere que uno de R_3 y R_4 sea un átomo de hidrógeno, y el otro de R_3 y R_4 sea:

a) un grupo alquilo inferior sustituido con NR_aR_b , donde cada uno de R_a y R_b , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno un grupo alquilo inferior, o un grupo cicloalquilo que tiene de cinco a seis átomos de carbono, donde el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 3):

- 1) un grupo alquilo inferior;
- 2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; o

b) un grupo heterocíclico alifático de 4 ó 6 miembros seleccionado entre un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo, donde el grupo heterocíclico alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 3):

1) un grupo alquilo inferior;

2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >.

El <Grupo de Sustituyentes β > para R_3 y R_4 es preferiblemente un grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilsulfonilo inferior, y un grupo alcoxi inferior.

Para R_3 y R_4 , es más preferible que uno de R_3 y R_4 sea un átomo de hidrógeno, y el otro de R_3 y R_4 sea un grupo aminoalquilo inferior (donde dicho grupo alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono) que está *N*-sustituido o *N,N*-di-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo piperidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo pirrolidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo azetidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; o un grupo cicloalquilo que tiene de cinco a seis átomos de carbono, donde cada uno del grupo piperidinilo, el grupo pirrolidinilo, y el grupo azetidinilo puede estar independiente y adicionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono, y el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo. Aquí, el grupo piperidinilo es preferiblemente piperidin-3-ilo *N*-sustituido, piperidin-4-ilo *N*-sustituido, o similares. El grupo pirrolidinilo es preferiblemente pirrolidin-2-ilo *N*-sustituido, pirrolidin-3-ilo *N*-sustituido, o similares, y más preferiblemente pirrolidin-2-ilo *N*-sustituido. El grupo azetidinilo es preferiblemente azetidin-3-ilo *N*-sustituido, o similares. El grupo cicloalquilo es preferiblemente ciclopentilo, ciclohexilo, o similares, más preferiblemente ciclopentilo.

Para R_3 y R_4 , es aún más preferible que uno de R_3 y R_4 sea un átomo de hidrógeno, y el otro de R_3 y R_4 sea un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono que está sustituido con un grupo dimetilamino, un grupo isopropilamino, un grupo 1,1-dimetilpropilamino, o un grupo *t*-butilamino; un grupo piperidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo pirrolidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo azetidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; o un grupo ciclopentilo que

puede estar sustituido con un grupo metilo o un grupo hidroximetilo, donde el grupo piperidinilo, el grupo pirrolidinilo, y el grupo azetidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono.

R₅ es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior.

R₅ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo metilo, más preferiblemente un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo metilo, particular y preferiblemente un grupo ciano, un átomo de flúor, o un grupo metilo.

Para R₁ a R₅, desde el punto de vista de mostrar un efecto inhibidor de la proliferación celular basándose en un efecto inhibidor de PLK1, se prefiere el siguiente caso (A), se prefiere más el siguiente caso (B), y se prefiere aún más el siguiente caso (C).

(A) Caso en el que:

R₁ es un grupo alquilo inferior que tiene 1 ó 2 átomo(s) de carbono que puede(n) estar sustituido(s) con 1 a 3 átomo(s) de flúor, un grupo ciclopropilo, o un átomo de halógeno;

R₂ es un átomo de hidrógeno;

uno de R₃ y R₄ es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R₃ y R₄ es un grupo aminoalquilo inferior (donde dicho grupo alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono) que está *N*-sustituido o *N,N*-di-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo piperidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo pirrolidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo azetidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; o un grupo cicloalquilo que tiene de cinco a seis átomos de carbono, donde cada uno del grupo piperidinilo, el grupo pirrolidinilo, y el grupo azetidinilo puede estar independiente y adicionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono, y el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; y

R₅ es un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo metilo.

(B) Caso en el que:

R₁ es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, o un átomo de cloro;

R₂ es un átomo de hidrógeno;

uno de R₃ y R₄ es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R₃ y R₄ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono que está sustituido con un grupo dimetilamino, un grupo isopropilamino, un grupo 1,1-dimetilpropilamino, o un grupo *t*-butilamino; un grupo piperidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo pirrolidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o

ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo azetidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; o un grupo ciclopentilo que puede estar sustituido con un grupo metilo o un grupo hidroximetilo, donde cada uno del grupo piperidinilo, el grupo pirrolidinilo, y el grupo azetidinilo puede estar independiente y adicionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono; y

R_5 es un grupo ciano, un átomo de flúor, o un grupo metilo.

(C) Caso en el que:

R_1 es un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, o un átomo de cloro;

R_2 es un átomo de hidrógeno;

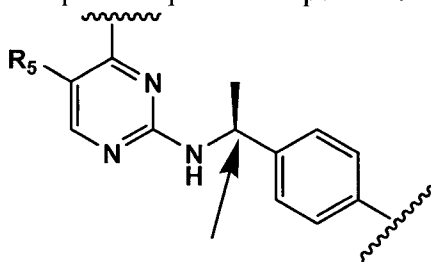
uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R_3 y R_4 es un grupo *t*-butilaminometilo; un grupo 1-metil-dimetilaminoetilo; un grupo piperidin-3-ilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo piperidin-4-ilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo pirrolidin-2-ilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo azetidin-3-ilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; o un grupo ciclopentilo que puede estar sustituido con un grupo metilo o un grupo hidroximetilo, donde el grupo piperidin-3-ilo, el grupo piperidin-4-ilo, el grupo pirrolidin-2-ilo, y el grupo azetidin-3-ilo pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo metilo; y

R_5 es un grupo ciano, o un átomo de flúor.

El <Grupo de Sustituyentes β > es un grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo carbamóilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo imino, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior, un grupo alcóxicarbonilamino inferior, un grupo alcanóilo inferior, un grupo alcanóiloxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo carboxilo, y un grupo bencilo.

El <Grupo de Sustituyentes β > es preferiblemente un grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilsulfonilo inferior, y un grupo alcoxi inferior.

En relación con el átomo de carbono asimétrico marcado con una flecha en la siguiente subestructura, el compuesto representado por la Fórmula (I) es preferiblemente una forma S.



El compuesto de la Fórmula (I) anterior es preferiblemente

- (a) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxietyl]fenil}etil)amino)-4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplos 2 y 3);
 - (b) 4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplos 9 y 10);
 - (c) 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplo 12);
 - (d) 4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-3-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplos 13, 14, 15, y 16);
 - (e) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxietyl]fenil}etil)amino)-4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplo 22);
 - (f) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxietyl]fenil}etil)amino)-4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplos 4 y 21);
 - (g) 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[(1,2-dimetilpirrolidin-2-il)(hidroxi)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplos 23, 24, 25, y 26);
 - (h) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-(((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)etil)fenil]etanol (Ejemplo 27);
 - (i) (1*S*)-1-[4-(((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)etil)fenil]-2-[(1-metilciclopentil)amino]etanol (Ejemplo 28);
 - (j) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-(((1*S*)-1-{4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2-il]amino)etil)fenil]etanol (Ejemplo 29);
 - (k) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-(((1*S*)-1-{4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)etil)fenil]etanol (Ejemplo 30);
 - (l) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-(((1*S*)-1-{5-fluoro-4-[8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)etil)fenil]etanol (Ejemplo 31);
 - (m) [4-(((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)etil)fenil](1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metanol (Ejemplos 32 y 33);
 - (n) 1-[4-(((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)etil)fenil]-2-(dimetilamino)-2-metilpropan-1-ol (Ejemplos 34 y 35);
 - (o) [4-(((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)etil)fenil](1-isopropilazetidín-3-il)metanol (Ejemplos 36 y 37); o
 - (p) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-{4-[(1*S*)-1-{4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-5-fluoropirimidin-2-il]amino)etil]fenil}etanol (Ejemplo 38),
- o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

Además, los aspectos preferidos de la presente invención también pueden representarse como se indica a continuación.

(1) Un compuesto de Fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde R_5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo metilo; o

(2) El compuesto descrito anteriormente en (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde R_1 es un grupo alquilo inferior que tiene uno o dos átomo(s) de carbono, que puede estar sustituido con 1 a 3 átomo(s) de flúor; un grupo ciclopropilo; o un átomo de cloro, y R_2 es un átomo de hidrógeno; o

(3) El compuesto descrito anteriormente en (1) o (2) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde el <Grupo de Sustituyentes β > es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilsulfonilo inferior, y un grupo alcoxi inferior; o

(4) El compuesto descrito anteriormente en uno cualquiera de (1) a (3) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, y el otro de R_3 y R_4 es:

a) un grupo alquilo inferior sustituido con NR_aR_b , donde cada uno de R_a y R_b , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo cicloalquilo que tiene de cinco a seis átomos de carbono, donde el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 3):

1) un grupo alquilo inferior;

2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; o

b) un grupo heterocíclico alifático de 4 ó 6 miembros seleccionado entre un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo, donde el grupo heterocíclico alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 4):

1) un grupo alquilo inferior;

2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; o

(5) El compuesto descrito anteriormente en uno cualquiera de (1) a (4) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde:

R_1 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 ó 2 átomo(s) de carbono que puede(n) estar sustituido(s) con 1 a 3 átomo(s) de flúor, un grupo ciclopropilo, o un átomo de halógeno;

R_2 es un átomo de hidrógeno;

uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R_3 y R_4 es un grupo aminoalquilo inferior (donde dicho grupo alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono) que está *N*-sustituido o *N,N*-di-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo piperidinilo que está *N*-sustituido con un

grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo pirrolidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo azetidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; o un grupo cicloalquilo que tiene de cinco a seis átomos de carbono, donde cada uno del grupo piperidinilo, el grupo pirrolidinilo, y el grupo azetidinilo puede estar independiente y adicionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono, y el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; y

R_5 es un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo metilo; o

(6) El compuesto descrito anteriormente en uno cualquiera de (1) a (5) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde:

R_1 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, o un átomo de cloro;

R_2 es un átomo de hidrógeno;

uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R_3 y R_4 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono que está sustituido con un grupo dimetilamino, un grupo isopropilamino, un grupo 1,1-dimetilpropilamino, o un grupo *t*-butilamino; un grupo piperidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo pirrolidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo azetidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; o un grupo ciclopentilo que puede estar sustituido con un grupo metilo o un grupo hidroximetilo, donde cada uno del grupo piperidinilo, el grupo pirrolidinilo, y el grupo azetidinilo puede estar independiente y adicionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono; y

R_5 es un grupo ciano, un átomo de flúor, o un grupo metilo.

Para la preparación combinada de acuerdo con la invención, que se forma con dos preparaciones separadas, se prefiere que una o las dos preparaciones separadas sea(n) preparación(es) oral(es) o preparación(es) parenteral(es).

En la preparación combinada de acuerdo con la invención que se forma con dos preparaciones separadas, preferiblemente una preparación, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, es una preparación que comprende:

(a) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(b) 4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(c) 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

- (d) 4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-3-il)metil]fenil}etil)amino]pirimidina-5-carbonitrilo;
- (e) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (f) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo;
- (g) 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[(1,2-dimetilpirrolidin-2-il)(hidroxi)metil]fenil}etil)amino]pirimidina-5-carbonitrilo;
- (h) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil]etanol;
- (i) (1*S*)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil]-2-[(1-metilciclopentil)amino]etanol;
- (j) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2-il}amino)etil]fenil]etanol;
- (k) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil]etanol;
- (l) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-{4-[(1*S*)-1-(5-fluoro-4-[8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)etil]fenil}etanol;
- (m) [4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil](1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metanol;
- (n) 1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil]-2-(dimetilamino)-2-metilpropan-1-ol;
- (o) [4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil](1-isopropilazetidin-3-il)metanol; o
- (p) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-{4-[(1*S*)-1-(4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil}etanol,
- o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

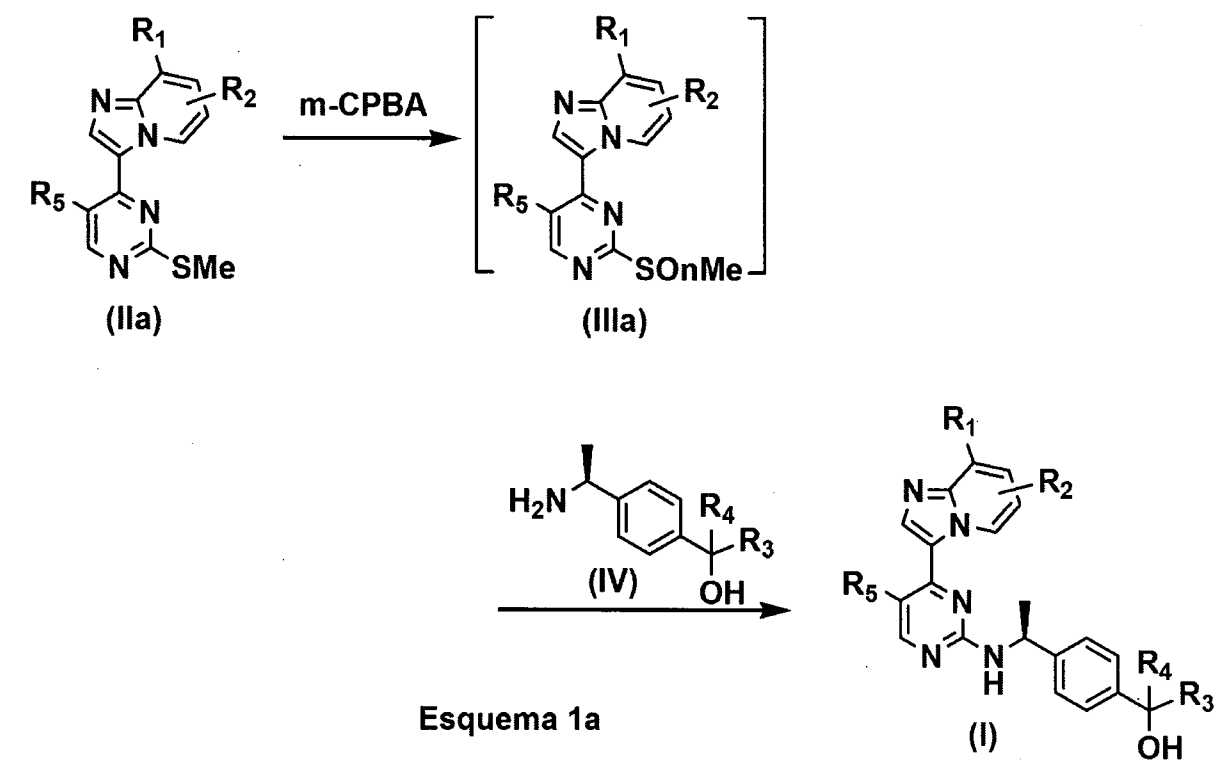
La preparación combinada de acuerdo con la invención que comprende dos preparaciones separadas puede combinarse adicionalmente con al menos una preparación incluyendo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral seleccionado entre el grupo constituido por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales obtenidos a partir de plantas, compuestos de complejos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica, y otros agentes antitumorales (aquí, la definición de cada agente antitumoral tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención incluye preferiblemente, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable,

- (a) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo;
 - (b) 4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 - (c) 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 - (d) 4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-3-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 - (e) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo;
 - (f) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo;
 - (g) 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[(1,2-dimetilpirrolidin-2-il)(hidroxi)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 - (h) (1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil]etanol;
 - (i) (1*S*)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil]-2-[(1-metilciclopentil)amino]etanol;
 - (j) (1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2-il}amino)etil]fenil]etanol;
 - (k) (1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil]etanol;
 - (l) (1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-{4-[(1*S*)-1-({5-fluoro-4-[8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)etil]fenil}etanol;
 - (m) [4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil](1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metanol;
 - (n) 1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil]-2-(dimetilamino)-2-metilpropan-1-ol;
 - (o) [4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil](1-isopropilazetidín-3-il)metanol; o
 - (p) (1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-{4-[(1*S*)-1-({4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil}etanol,
- o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

En lo sucesivo, se describirán los procedimientos representativos para producir el compuesto de la presente invención.

Esquema 1a: Procedimiento para Producir El Compuesto de Fórmula (I) a Partir Del Compuesto de Fórmula (IIa)



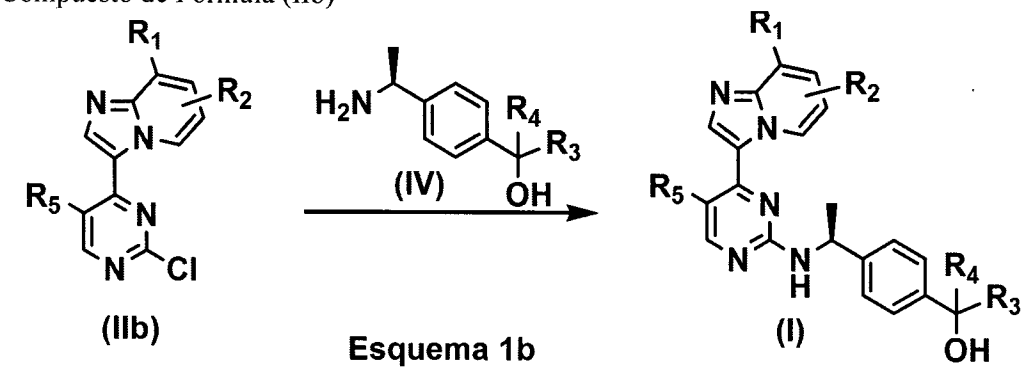
El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la invención (en la que R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son como se han definido anteriormente) puede sintetizarse sometiendo primero el compuesto de Fórmula (IIa) (en la que R₁, R₂, y R₅ son como se han definido anteriormente) a una reacción de oxidación para obtener el compuesto de Fórmula (IIIa) (en la que R₁, R₂, y R₅ son como se han definido anteriormente, y n es 1 ó 2) y después realizando una reacción de sustitución entre el compuesto de Fórmula (IIIa) y la fenetilamina representada por la Fórmula (IV) anterior (en la que R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente).

El compuesto de Fórmula (IIIa) puede sintetizarse oxidando el compuesto de Fórmula (IIa) en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, o similares, con el uso de un agente oxidante tal como ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA), peróxido de benzoílo, solución de peróxido de hidrógeno, peryodato sódico, o similares, preferiblemente con el uso de ácido *m*-cloroperbenzoico. En la reacción, se usa ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) en una cantidad de 2 a 5 moles, preferiblemente 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (IIa). La temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente por el especialista en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida usado o el disolvente de reacción, pero normalmente la temperatura de reacción es de 0°C a la temperatura ambiente. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente. Además, el compuesto

obtenido de la Fórmula (IIIa) anterior puede someterse a la siguiente reacción sin separación ni purificación.

La reacción de sustitución entre el compuesto de Fórmula (IIIa) anterior y la fenetilamina de Fórmula (IV) anterior se realiza preferiblemente en presencia de una base (por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato potásico e carbonato ácido sódico, o una base orgánica tal como trietilamina y diisopropiletilamina). El disolvente de reacción para el uso incluye cloroformo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares, y preferiblemente incluye cloroformo y tetrahidrofurano. En la reacción, la fenetilamina de Fórmula (IV) anterior se usa en una cantidad de 0,5 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la Fórmula (IIIa). La temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente por el especialista en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida usado o el disolvente de reacción, pero la temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, preferiblemente la temperatura ambiente. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

Esquema 1b: Procedimiento para Producir El Compuesto de Fórmula (I) a Partir Del Compuesto de Fórmula (IIb)

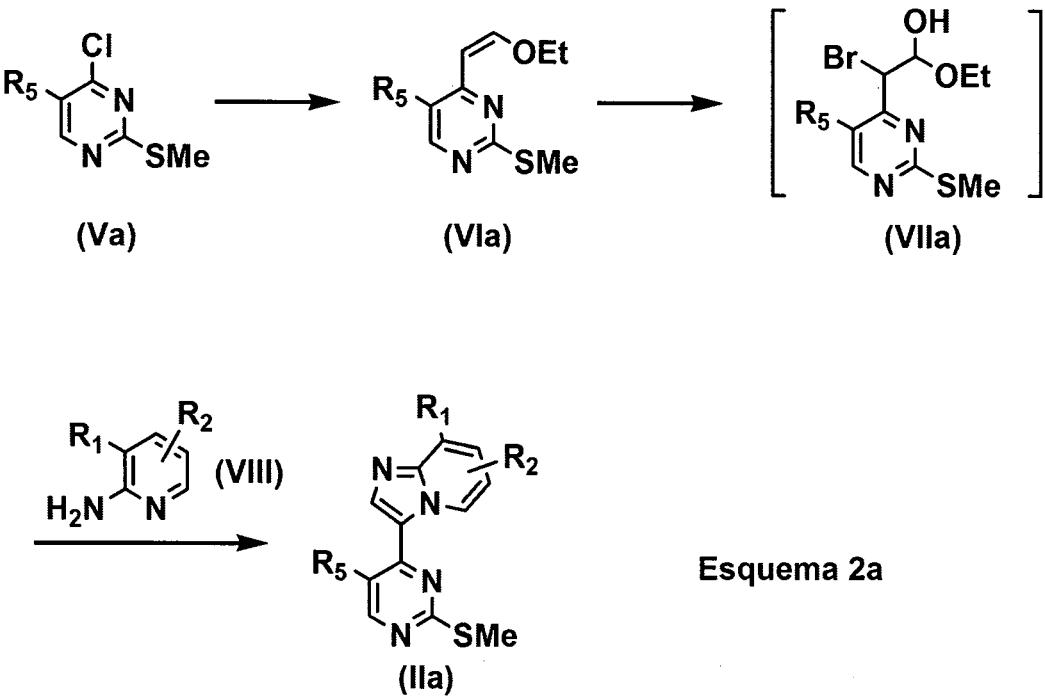


El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la invención (en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son como se han definido anteriormente) puede sintetizarse realizando una reacción de sustitución entre el compuesto de Fórmula (IIa) (en la que R_1 , R_2 , y R_5 son como se han definido anteriormente) y la fenetilamina representada por la Fórmula (IV) anterior (en la que R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente).

La reacción de sustitución entre el compuesto de Fórmula (IIb) anterior y la fenetilamina de Fórmula (IV) anterior se realiza preferiblemente en presencia de una base (por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, sodio cesio, e carbonato ácido sódico, o una base orgánica tal como trietilamina y diisopropiletilamina). El disolvente de reacción para el uso incluye cloroformo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetoamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, y similares, y preferiblemente incluye *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetoamida, *N*-metil-2-pirrolidinona. En la reacción, la fenetilamina de Fórmula (IV) anterior se usa en una cantidad

de 0,5 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la Fórmula (IIb). La temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente por el especialista en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida usado o el disolvente de reacción, pero la temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, preferiblemente de 80 a 200°C. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

Esquema 2a: Procedimiento Representativo para Producir El Compuesto de Fórmula (IIa)



Esquema 2a

El compuesto de Fórmula (VIa) anterior (en la que R₅ es como se ha definido anteriormente) puede sintetizarse por la reacción de acoplamiento de Still entre *cis*-1-etoxi-2-tri-*n*-butilestaño (que puede sintetizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 7365) y el compuesto de Fórmula (Va) anterior (en la que R₅ es como se ha definido anteriormente), usando diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) como catalizador. El disolvente de reacción es preferiblemente acetonitrilo, y la temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente el punto de ebullición del disolvente. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

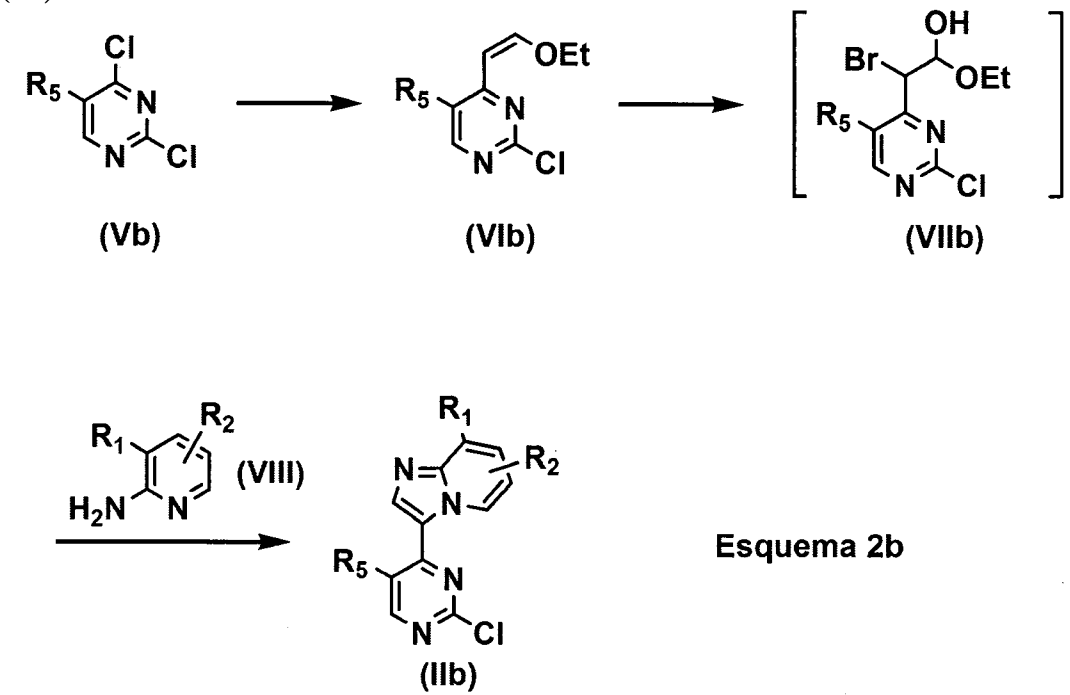
El compuesto de Fórmula (VIIa) anterior (en la que R₅ es como se ha definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (VIa) anterior con *N*-bromosuccinimida en 1,4-dioxano. En la reacción, se usan 1 a 3 mol(es), preferiblemente 1 mol de *N*-bromosuccinimida, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (VIa). La temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente por el especialista en la técnica de acuerdo con el compuesto de

partida usado, pero la temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C a la temperatura ambiente. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 12 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente. El compuesto obtenido de Fórmula (VIIa) puede someterse a la reacción posterior sin aislamiento ni purificación adicionales.

El compuesto de Fórmula (IIa) anterior (en la que R₁, R₂, y R₅ son como se han definido anteriormente) puede sintetizarse a partir del compuesto de Fórmula (VIIa) anterior y el compuesto de Fórmula (VIII) anterior (en la que R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente) en 1,4-dioxano. En la reacción, se usan 1 a 3 mol(es), preferiblemente 1 mol del compuesto de Fórmula (VIII) anterior, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (VIIa). La temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente por el especialista en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida usado, pero la temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente de la temperatura ambiente a 50°C. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

El compuesto de Fórmula (Va) anterior es, por ejemplo, 4-cloro-2-(metilsulfanil)-5-pirimidinacarbonitrilo, o similares, y el compuesto de Fórmula (VIII) anterior es, por ejemplo, 2-amino-3-picolina, o similares. Éstos compuestos están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a partir de un compuesto disponible en el mercado por un procedimiento conocido generalmente por los especialistas en la técnica o un procedimiento análogo al mismo (Bibliografía: Publicación Internacional WO 2004/043936, páginas 32 – 33, etc.).

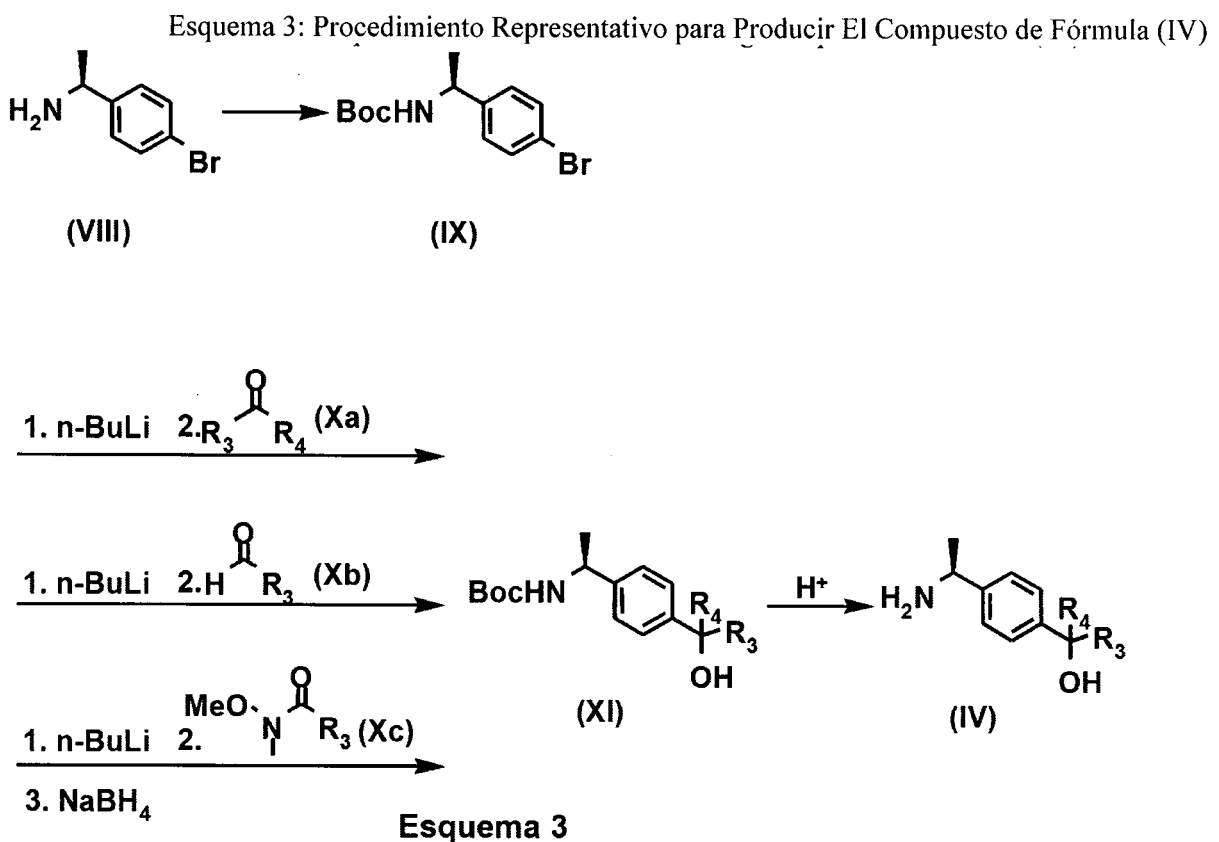
Esquema 2b: Procedimiento Representativo para Producir El Compuesto de Fórmula (IIb)



Esquema 2b

El compuesto de Fórmula (IIb) anterior (en la que R_1 , R_2 , y R_3 son como se han definido anteriormente) puede sintetizarse usando el mismo procedimiento que el mostrado en el Esquema 2a a partir del compuesto de Fórmula (Vb) anterior (en la que R_5 es como se ha definido anteriormente) como material de partida, en lugar del compuesto de Fórmula (Va) anterior en el Esquema 2a; con respecto al Esquema 2b.

El compuesto de Fórmula (Vb) anterior es, por ejemplo, 2, 4-dicloro-5-metilpiridina, y similares, y también el compuesto de Fórmula (VIII) anterior es, por ejemplo, 2-amino-picolina, y similares, estando los dos disponibles en el mercado o pudiendo sintetizarse a partir de un compuesto disponible en el mercado por un procedimiento conocido generalmente por los especialistas en la técnica o un procedimiento análogo al mismo (Bibliografía: Publicación Internacional WO 2004/043936, páginas 32 a 33, etc.).



El compuesto de Fórmula (IX) anterior (en la que Boc es un grupo *tert*-butoxicarbonilo) puede sintetizarse usando (*S*)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina disponible en el mercado (compuesto (VIII) anterior) de acuerdo con el procedimiento conocido generalmente por los especialistas en la técnica (Bibliografía: Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, escrito por T. W. Greene, John Wiley and Sons Publication, páginas 518 – 524, etc.).

Después, el compuesto de Fórmula (XI) anterior (en la que Boc, R_3 , y R_4 , son como se han definido anteriormente) puede sintetizarse sometiendo primero *n*-butillitio al compuesto de Fórmula

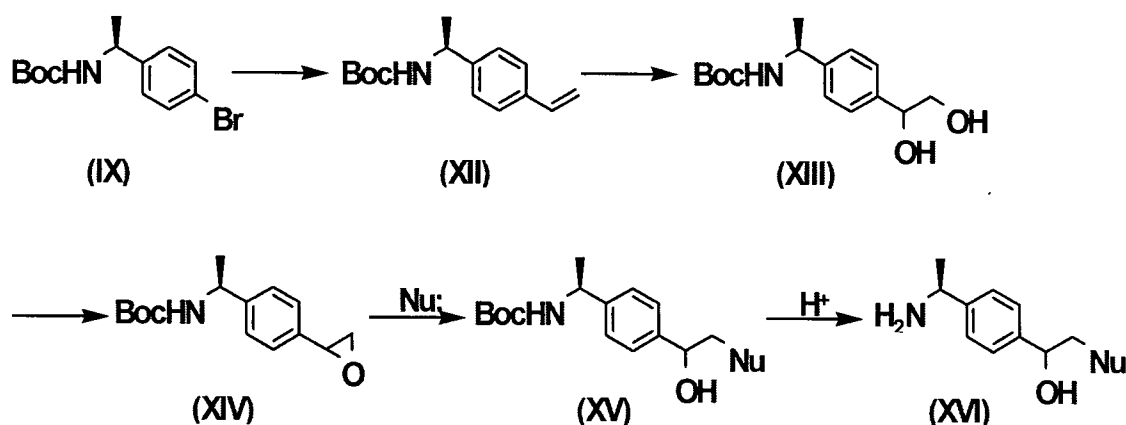
(IX) anterior en tetrahidrofurano para obtener arillitio como un intermedio de reacción y haciéndolo reaccionar después con una cetona de Fórmula (Xa) anterior (en la que R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente) o un aldehído de Fórmula (Xb) anterior (en la que R_4 es como se ha definido anteriormente), siendo los dos un electrófilo. En la reacción, se usan de 2 a 5 moles, preferiblemente 2 moles de *n*-butillitio, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (IX). Además, se usan 1 a 3 mol(es) de la cetona de Fórmula (Xa) anterior o el aldehído de Fórmula (Xb) anterior, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (IX). La temperatura de reacción es normalmente de -78°C a 0°C , y preferiblemente de -78°C . Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

Además, el compuesto de Fórmula (XI) anterior también puede sintetizarse por el siguiente procedimiento. Es decir, el compuesto de Fórmula (IX) anterior se somete a *n*-butillitio para obtener arillitio como un intermedio de reacción, que después se hace reaccionar con un electrófilo tal como amida de Weinreb (Xc) (en la que R_3 es como se ha definido anteriormente). El compuesto obtenido se somete a una reacción de reducción con el uso de borohidruro sódico para sintetizar el compuesto de Fórmula (XI) anterior. En la reacción, se usan de 2 a 5 moles, preferiblemente 2 moles de *n*-butillitio, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (IX). Además, se usan 1 a 3 mol(es) de la amida de Fórmula (Xc) anterior, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (IX). La temperatura de reacción es normalmente de -78°C a 0°C , y preferiblemente de -78°C . Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente. En la reacción de reducción, se usan 1 a 3 mol(es), preferiblemente 1 mol de borohidruro sódico, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (IX).

El compuesto de Fórmula (IV) anterior (en la que R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente) puede sintetizarse usando el compuesto de Fórmula (XI) anterior de acuerdo con el procedimiento conocido generalmente por los especialistas en la técnica (Bibliografía: Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, escrito por T. W. Greene, John Wiley and Sons Publication, páginas 518 – 524, etc.).

El compuesto de Fórmula (Xa) anterior es, por ejemplo, 1-metil-4-piperidona, o similares, y el compuesto de Fórmula (Xb) anterior es, por ejemplo, 2-formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo, o similares. El compuesto de Fórmula (Xc) anterior es, por ejemplo, 4-(*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de bencilo, o similares. Estos compuestos están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a partir de un compuesto disponible en el mercado por un procedimiento conocido generalmente por los especialistas en la técnica o un procedimiento análogo al mismo (Bibliografía: Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 3153, Folleto de Publicación Internacional WO 03/011285, páginas 60 – 61, etc.).

Esquema 4: Procedimiento Representativo para Producir El Compuesto de Fórmula (XVI)



Esquema 4

El compuesto de Fórmula (XII) anterior (en la que Boc es un grupo *tert*-butoxicarbonilo) puede obtenerse sometiendo a una reacción de acoplamiento el compuesto de Fórmula (IX) anterior (en la que Boc es como se ha definido anteriormente) y viniltrifluoroborato potásico o viniltributilestaño, en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, dimetoxietano, o similares, en presencia de un catalizador de paladio tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o dicloro*bis*(trifenilfosfina)paladio (II). Cuando se usa viniltrifluoroborato potásico en este documento, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base inorgánica tal como carbonato sódico, carbonato ácido sódico, o carbonato potásico, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. En la reacción, la temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente por los especialistas en la técnica de acuerdo con el reactivo usado o el disolvente de reacción, pero la temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

El compuesto de Fórmula (XIII) anterior (en la que Boc es como se ha definido anteriormente) puede sintetizarse sometiendo el compuesto de Fórmula (XII) anterior a una reacción de dihidroxilación en un disolvente mixto de acetona y agua con el uso de tetraóxido de osmio y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina. Se prefiere que la reacción se realice normalmente de 0°C a la temperatura ambiente. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 48 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

Una sustancia ópticamente activa del compuesto de Fórmula (XIII) anterior puede sintetizarse sometiendo el compuesto de Fórmula (XII) anterior a una reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless (Bibliografía: Chem, Rev., 1994, 94, 2483, etc.) con el uso de AD-mix- α o β (disponible en Aldrich Corporation), en lugar de tetraóxido de osmio, como un agente oxidante.

El compuesto de Fórmula (XIV) anterior (en la que Boc es como se ha definido anteriormente) puede sintetizarse introduciendo selectivamente un grupo saliente en un grupo hidroxilo primario del compuesto de Fórmula (XIII) anterior y después sometiendo el producto resultante a una reacción de ciclación antes del calentamiento, en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo,

tolueno, tetrahidrofurano, o similares, en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, o similares, o una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, o similares. En este caso, puede usarse un grupo metanosulfonilo, un grupo *p*-toluenosulfonilo, o similar como un grupo saliente. En la reacción de introducción de un grupo saliente, se usan de 1 a 3 mol(es), preferiblemente 1,1 moles de cloruro de metanosulfonilo o *p*-toluenosulfonilo cloruro, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (XIII) anterior. La temperatura de reacción es de 0°C a la temperatura ambiente, y preferiblemente de 0°C. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

El compuesto de Fórmula (XV) anterior (en la que Nu es un sustituyente obtenido a partir de un agente nucleófilo tal como un grupo *terc*-butilamino, y Boc es como se ha definido anteriormente) puede sintetizarse haciendo reaccionar un epóxido representado por la Fórmula (XIV) anterior con un agente nucleófilo en un disolvente tal como metanol, etanol, o agua. En la reacción, se usa 1 mol a una cantidad en exceso, preferiblemente aproximadamente 10 moles del agente nucleófilo, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (XV) anterior. La temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente por el especialista en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida usado o el disolvente de reacción, pero la temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente de 40°C al punto de ebullición del disolvente. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas, pero la duración de la reacción puede aumentarse o disminuirse apropiadamente. El agente nucleófilo de la reacción es, por ejemplo, *terc*-butilamina, piperazina, o similares. Éstos están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a partir de un compuesto disponible en el mercado por un procedimiento conocido generalmente por los especialistas en la técnica o un procedimiento análogo al mismo.

El compuesto de Fórmula (XVI) anterior (en la que Nu es como se ha definido anteriormente) puede sintetizarse a partir del compuesto de Fórmula (XV) anterior de acuerdo con el procedimiento conocido generalmente por los especialistas en la técnica (Bibliografía: Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, escrito por T. W. Greene, John Wiley and Sons Publication, páginas 518 – 524, etc.).

En los procedimientos de producción descritos en los Esquemas 1 a 4 anteriores, los compuestos deseados también pueden obtenerse usando el procedimiento usado comúnmente en química orgánica sintética tal como procedimientos de protección o desprotección de grupos funcionales [por ejemplo, véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, escrito por T. W. Greene, John Wiley and Sons Publication] cuando sea necesario.

Después, se explicarán el efecto inhibitor de PLK 1 y el efecto inhibitor de la proliferación celular del compuesto de Fórmula (I).

1. Determinación del efecto inhibitor contra la actividad de PLK (Procedimiento A)

(1) Preparación de PLK1-T210D

Se ha conocido que el 210° codón de PLK1 humana que originariamente codifica para treonina se puede cambiar a un tipo activo alterando el sitio en ácido aspártico [Molecular and Cell Biology (Mol. Cell. Biol.), 17a edición, 3408 (1997)]. Para obtener una proteína PLK1 de tipo activo humana, se preparó ADNc de PLK1 mutada (PLK1-T210D) del que el 210° codón codifica para ácido aspártico sustituyendo una base en el 210° codón de ADNc de PLK1 humana. Se preparó un baculovirus para el cual el extremo N del ADNc de la PLK1-T210D se fusiona con GST (glutación S-transferasa), y después la PLK1-T210D transfectada en una célula de insecto de *Spodoptera frugiperda* (Sf) 9 se expresó en gran medida como una proteína fusionada con GST. Las células se recuperaron y suspendieron en un tampón de lisis (tampón tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4)/cloruro sódico 150 mM /EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 1mM/ditiotreitol 1mM /polioxietileno sorbitan monolaurato al 0,1%) para romper las células con un sonicador, y el sobrenadante se recuperó después de una centrifugación. El sobrenadante se hizo reaccionar con perlas de glutación sepharose, y después las perlas se lavaron con un tampón de lisis. Después, las perlas se hicieron reaccionar en un tampón de lisis que contenía Proteasa de Precisión (disponible en GE Healthcare Bioscience Company) para recuperar el sobrenadante.

(2) Determinación de la actividad de PLK1-T210D

Para la medición de la actividad de la PLK1-T210D, se usó como un sustrato un péptido sintético (arginina-arginina-arginina-ácido aspártico-ácido glutámico-leucina-metionina-ácido glutámico-alanina-serina-fenilalanina-alanina-ácido aspártico-glutamina-ácido glutámico-alanina-lisina-valina) (SEC. ID. N°: 1) en el que la secuencia que rodea la serina de la secuencia de aminoácidos N° 198 de CDC25C que se había descrito como el sitio para el sustrato de PLK1 [EMBO Report, 3ª edición, 341 (2002)], está alterada.

La reacción se realizó de acuerdo con el procedimiento de Toyoshima-Morimoto *y col.* [Nature, Vol. 410, 215 - 220, (2001)]. El volumen de la solución de reacción era 21,1 µl y la composición del tampón de reacción era tampón tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 7,4)/cloruro de magnesio 10 mM/ditiotreitol 0,5 mM/EGTA (ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetilether)-*N,N,N',N'*-tetraacético 1 mM). A esto se añadieron PLK purificada 1,50 µM del péptido sustrato, 50 µM de adenosina trifosfato no marcada (ATP), y 1 µCi de ATP marcado con [γ -³³P] (de 2000 a 4000 Ci/mmol) para realizar la reacción a 25°C durante 20 minutos. Después, se añadieron 10 µl de tampón fosfato 350 mM al sistema de reacción para terminar la reacción. La solución resultante aplicó sobre un filtro de fosfocelulosa de multi-screen en una placa de 96 pocillos. Después de lavar el filtro de fosfocelulosa con tampón fosfato 75 mM, el filtro se secó para medir la radiactividad con un contador de escintilación líquida. El ATP no marcado y el ATP marcado con [γ -³³P] se adquirieron en Amersham Bioscience Corp., y el filtro de fosfocelulosa de multi-screen se adquirió en Millipore Corp.

La adición del compuesto de acuerdo con la invención al sistema de reacción se realizó añadiendo 1,1 µl de la solución preparada disolviendo previamente en dimetilsulfóxido a una

concentración 20 veces la de la concentración final. Se proporcionó un control añadiendo 1,1 µl de dimetilsulfóxido al sistema de reacción.

Se determinó el valor de la CI₅₀ del compuesto de acuerdo con la invención para la actividad de PLK1-T210D, y los resultados se muestran a continuación en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Nº de EJEMPLO de los Compuestos de acuerdo con la Presente Invención	Efecto Inhibidor de PLK1-T210D (nM)
8	4,1
15	7,0
20	11

2. Determinación del efecto inhibidor contra la actividad de PLK1 (Procedimiento B)

(1) Preparación de PLK1 (tipo salvaje)

Se adquirió PLK1 humana en Carna Biosciences Inc. De acuerdo con la Información de Producto de Carna Biosciences Inc., la presente enzima es una enzima obtenida preparando un baculovirus en el que el extremo N de un ADNc de longitud completa de una PLK1 de tipo silvestre se fusiona con GST (glutación S-transferasa), seguido de la alta expresión de PLK1 transfectada en una célula de insecto como una proteína fusionada con GST, y realizando después una purificación con el uso de cromatografía de glutación sepharose.

(2) Determinación de actividad de PLK1 (tipo salvaje)

Para la medición de la actividad de PLK1, se usó como un sustrato para la PLK1 un péptido sintético (arginina-arginina-arginina-ácido aspártico-ácido glutámico-leucina-metionina-ácido glutámico-alanina-serina-fenilalanina-alanina-ácido aspártico-glutamina-ácido glutámico-alanina-lisina-valina) (SEC. ID. Nº: 1) en el que la secuencia que rodea la serina de la secuencia de aminoácidos Nº 198 de CDC25C que se ha descrito como el sitio para el sustrato de PLK1 [EMBO Report, 3ª edición, 341 (2002)], está alterada.

La reacción se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Toyoshima-Morimoto *y col.* [Nature, Vol. 410, 215 - 220, (2001)]. El volumen de la solución de reacción era 10,5 µl y la composición del tampón de reacción era un tampón Tris-HCl 20 mM (pH 7,4)/ cloruro de magnesio 10 mM/ditiotreitol 0,5 mM/EGTA (ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetilether)-N,N,N',N'-tetraacético 1 mM). A esto se añadieron PLK purificada, 20 µM del péptido sustrato, 10 µM de adenosina trifosfato no marcada (ATP), y 0,3 µCi de ATP marcado con [γ-³³P] (> 2500 Ci/mmol) para realizar la reacción a una temperatura ambiente de 25°C durante 120 minutos. Después de esto, se añadieron 20 µl de tampón fosfato 350 mM al sistema de reacción para terminar la reacción, y la solución resultante se aplicó sobre un filtro de fosfocelulosa de multi-screen en una placa de 384 pocillos. Después de que el filtro de fosfocelulosa se haya lavado con un tampón fosfato 75 mM, y después secado, se midió la radiactividad

con un contador de escintilación líquida. Los ATP no marcado y marcado con [γ - ^{33} P], y el filtro de fosfocelulosa de multi-screen se adquirieron en GE Healthcare Bio-Sciences, y Millipore Corporation, respectivamente.

La adición del compuesto de la presente invención al sistema de reacción se realizó añadiendo 0,5 μ l de la solución preparada disolviendo previamente en dimetilsulfóxido a una concentración 20 veces la de la concentración final. Se proporcionó un control añadiendo 0,5 μ l de dimetilsulfóxido al sistema de reacción.

Se determinó el valor de la CI_{50} del compuesto de la presente invención para la actividad de PLK1, y los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Nº de EJEMPLO de los Compuestos de acuerdo con la Presente Invención	Efecto Inhibidor de PLK1 (Tipo Salvaje) (nM)
2	2,3
8	1,4
15	1,4
26	1,8
27	2,6
28	2,2
29	10
35	3,4
37	2,4

Como se ha mostrado anteriormente, pueden obtenerse los mismos resultados sobre la actividad inhibidora del compuesto de la invención contra PLK1 mediante cualquiera del Procedimiento A y el Procedimiento B, y es evidente que la actividad inhibidora es extraordinariamente alta.

3. Determinación del efecto inhibidor contra la proliferación celular: Determinación de la actividad inhibidora contra PLK1 a Nivel Celular

(1) Procedimiento de Cultivo Celular

Para la determinación de la actividad inhibidora de PLK 1 del compuesto a un nivel celular, se usaron células HeLaS3 de líneas celulares de cáncer de cuello uterino humanas. La célula HeLaS3 se obtuvo de la American Type Culture Collection (ATTC), y se cultivó en un incubador de CO₂ de vapor saturado usando Medio Eagle Modificado por Dulbecco que contenía suero fetal bovino al 10% a 37°C en presencia de CO₂ al 5%,

(2) Determinación de Actividad Inhibidora del compuesto de acuerdo con la invención

Se ha informado de que la PLK 1 juega un papel importante en diversas etapas de fase mitótica (fase M) en células de mamífero (Nature Review Molecular Cell Biology (Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.), Vol. 5, 429, (2004)). De hecho, cuando se tratan células de mamífero con ARNpi de PLK 1 para controlar el nivel de expresión, se inhibe la progresión del ciclo celular y por tanto las células se detienen en la fase M. En el momento en el que el nivel de fosforilación del 10º resto de serina en la histona H3, que se cree que se requiere para una condensación del cromosoma en la fase M, se examina, entonces se observa que el nivel se potencia a un nivel elevado. Por lo tanto, después de tratar las células con el compuesto de acuerdo con la invención, se examinó el nivel de fosforilación de la histona H3 mediante la técnica de anticuerpo por fluorescencia indirecta; las células en fase M se identificaron usando el nivel de las mismas como un indicador para analizar la proporción de células detenidas en la fase M; y posteriormente se calculó el valor de la CE50 de cada compuesto para evaluar la actividad inhibidora de PLK 1 a un nivel celular.

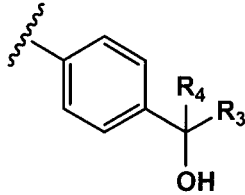
En primer lugar, se inocularon células HeLaS3 en una placa de 96 pocillos tratada con lisina (Falcon Corp.) en la proporción de 3,000 por un pocillo, y se dejaron reposar en el incubador de CO₂ que se ha mencionado anteriormente. 24 horas después de la inoculación, el compuesto de acuerdo con la invención, que se diluye en series, se añadió a cada pocillo de la placa, y posteriormente se dejó reposar en el incubador de CO₂. 18 horas después de la adición del compuesto de acuerdo con la invención, se retiró el medio de cultivo que contenía el compuesto de acuerdo con la invención en cada pocillo de la placa, y después se añadieron 100 µl de metanol al 100% helado (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), para realizar la fijación celular durante 10 minutos y el tratamiento para aumentar la permeabilidad de la membrana. Posteriormente, a los pocillos de los que se había retirado el metanol, se añadieron 50 ml de BSA al 1%/PBS, y después se realizó el bloqueo durante 30 minutos. Después de esto, para la reacción de anticuerpo principal, se añadieron 50 µl de BSA al 1%/PBS que contenía un anticuerpo Anti-fosfo Histona H3 (Ser10) (Upstate Corp.) de 2,5 mg/ml a los pocillos, y la placa se dejó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de terminar la reacción, cada pocillo se lavó una vez con PBS; y para la segunda reacción de anticuerpo, se añadieron 50 µl de BSA al 1%/PBS que contenía 1,5 mg/ml de anticuerpo anti IgG de conejo marcado con Cy5(H+L) (Chemicon) y 10 ug/ml de DAPI (Sigma) que es un reactivo de tinción nuclear, y se dejó posteriormente a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de terminar la reacción, se retiró la solución de reacción en los pocillos y se sustituyó por 100 ml de PBS, y después se captaron imágenes de fluorescencia usando IN Cell Analyzer 1000 (fabricado por GE Amersham) para analizar la proporción de células en fase M (índice Mitótico) en cada vista. Cuando se asume que el valor máximo de la proporción de células detenidas en fase M que se puede inducir por cada fármaco es el 100%, la concentración de fármaco requerida para inducir el 50% de ese 100% se define como CE50.

Los valores de CE₅₀ obtenidos mediante el procedimiento que se ha mencionado anteriormente se muestran a continuación en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Nº de EJEMPLO de los Compuestos de acuerdo con la Presente Invención	Efecto inhibidor contra la proliferación celular (nM)
2	2,6
8	4,6
15	4,0
20	5,0
26	2,9
27	4,0
28	3,5
29	5,7
35	11
37	13,9
Nº de EJEMPLO de los Compuestos descritos en el documento WO 2006/025567	Efecto inhibidor contra la proliferación celular (nM)
105	118,4
152	555,6
153	72,3

Como se muestra en la Tabla 3, ya que el compuesto de la invención muestra un fuerte efecto inhibidor contra la proliferación celular, se considera extremadamente útil como un agente antitumoral. En comparación con los compuestos descritos en la Publicación Internacional WO 2006/025567, es evidente que el compuesto de la invención muestra una actividad inhibidora remarcablemente más excelente contra la proliferación celular, debido a que tiene la siguiente estructura parcial:



Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de acuerdo con la invención tiene una excelente actividad inhibidora de PLK 1 y también tiene un fuerte efecto inhibidor contra la proliferación celular. Por lo tanto, se cree que es útil como un agente antitumoral para inhibir fuertemente la proliferación de las células cancerosas. Es decir, una composición farmacéutica que contiene el nuevo derivado de aminopirimidina sustituido de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o un agente antitumoral que contiene el nuevo derivado de aminopirimidina sustituido de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, se cree que es eficaz para el tratamiento de pacientes con cáncer. Además, la composición farmacéutica o el agente antitumoral pueden contener vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Aquí, el término “vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables” se refiere a

excipientes [por ejemplo, grasas, cera de abejas, poliol semi-sólido o líquido, aceite natural o hidrogenado, etc.]; agua (por ejemplo, agua destilada, especialmente agua destilada para inyección, etc.), salmuera fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, poliol, solución acuosa de glucosa, manitol, aceite vegetal, o similares; aditivos [por ejemplo, un agente de carga, disgregante, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizante, emulsionante, dispersante, conservante, edulcorante, colorante, agente aromatizante o sustancia aromática, agente espesante, diluyente, sustancia tamponante, disolvente o solubilizante, fármaco para mantener el efecto de almacenamiento, sal para ajustar la presión osmótica, agente de recubrimiento o antioxidante], y similares.

El compuesto de acuerdo con la invención también puede usarse como un profármaco que contiene éster. Aquí, el término “profármaco” se refiere en general a un derivado en el que una cierta molécula de fármaco está químicamente modificada, que por sí mismo no muestra actividad fisiológica pero que después de administrarse *in vivo*, se transforma de nuevo en su molécula de fármaco original para mostrar la eficacia del fármaco. Como profármaco del compuesto de acuerdo con la invención, puede ejemplificarse un compuesto de Fórmula (I) en la que el grupo hidroxilo se acila con un grupo fosfato o similar. El profármaco y el éster pueden producirse de acuerdo con el procedimiento conocido o usado comúnmente por los especialistas en la técnica.

Además, para tumores adecuados para esperar un efecto terapéutico del compuesto de acuerdo con la invención pueden mencionarse, por ejemplo, tumores sólidos humanos y similares. Los ejemplos de los tumores sólidos humanos incluyen cáncer cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer microcítico, cáncer no microcítico, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de la vesícula biliar/conductos biliares, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, corioepitelioma, cáncer de útero, cáncer cervical, cáncer pélvico renal/de uréter, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer embrional, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, y similares.

Después, se explicará la “sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo” descrito anteriormente.

Cuando el compuesto de acuerdo con la invención se usa como un agente antitumoral o similar, el compuesto puede usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos típicos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como sales con metales alcalinos, por ejemplo, sodio, potasio, y similares, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, hidrógeno carbonato, e hiperclorato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, propionato, lactato, maleato, fumarato, tartrato, malato, citrato, y ascorbato; sulfonatos tales como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato, y toluenosulfonato; sales ácidas de aminoácidos tales como aspartato y glutamato; y similares. Una sal preferida del compuesto de acuerdo con la invención es una sal clorhidrato, y similares.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de acuerdo con la invención puede realizarse apropiadamente por métodos de combinación que se usan habitualmente en el campo de la química sintética orgánica. Específicamente, puede mencionarse un procedimiento para valorar de forma neutra una solución del compuesto de acuerdo con la invención en una forma libre usando una solución alcalina o una solución ácida, o similares.

Los ejemplos de los éster del compuesto de acuerdo con la invención incluyen éster metílico, éster etílico, y similares. Estos ésteres pueden prepararse por esterificación de un grupo carboxilo libre de acuerdo con procedimientos convencionales.

Para la forma de administración usada cuando se administra el compuesto de acuerdo con la invención como un agente antitumoral o similar, pueden seleccionarse diversas formas. Por ejemplo, pueden mencionarse preparaciones orales tales como un comprimido, cápsula, polvo, gránulo, y líquido; y preparaciones parenterales líquidas esterilizadas tales como una solución y una suspensión, y similares.

Aquí, las preparaciones sólidas pueden prepararse, sin modificaciones, en forma de un comprimido, cápsula, gránulo, o polvo de acuerdo con procedimientos convencionales, pero también pueden prepararse usando aditivos apropiados. Los ejemplos de los aditivos incluyen azúcares tales como lactosa y glucosa; almidones tales como los obtenidos a partir de maíz, trigo, y arroz; ácidos grasos tales como ácido esteárico; sales inorgánicas tales como metasilicato sódico, aluminato de magnesio, y fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y polialquilenglicol; sales de ácidos grasos tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; alcoholes tales como alcohol estearílico y alcohol bencílico; y derivados sintéticos de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa. Además de éstos, también pueden mencionarse aditivos usados habitualmente tales como agua, gelatina, talco, aceites vegetales, y goma arábica, y similares.

Las preparaciones sólidas tales como un comprimido, cápsula, gránulo, y polvo pueden contener normalmente del 0,1 al 100% en peso, preferiblemente del 5 al 100% en peso, del ingrediente activo.

Las preparaciones líquidas pueden prepararse en forma de suspensión, jarabe, preparación inyectable, o similares, usando aditivos apropiados que se usan generalmente para preparaciones líquidas, tales como agua, alcoholes, aceites obtenidos de plantas, por ejemplo, aceite de semilla de soja, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, y similares.

En particular, los ejemplos de disolventes o diluyentes apropiados útiles en el caso de administración por vía parenteral mediante inyección intramuscular, inyección intravenosa, o inyección subcutánea, incluyen agua destilada para inyección, solución acuosa de clorhidrato de lidocaína (para inyección intramuscular), salmuera fisiológica, solución acuosa de glucosa, etanol, fluido para inyección intravenosa (por ejemplo, solución acuosa de ácido cítrico, citrato sódico, y similares), solución de

electrolitos (por ejemplo, fluido para infusión o para inyección intravenosa), y similares, y soluciones mixtas de los mismos.

Estas preparaciones inyectables pueden estar en forma de polvo o compuesto con aditivos adecuados que van a disolverse en el momento del uso, además de la forma disuelta con anterioridad. Tales líquidos inyectables pueden contener habitualmente del 0,1 al 10% en peso del ingrediente activo.

El líquido para la administración oral, tal como una suspensión, jarabe o similar, puede contener del 0,5 al 10% en peso del ingrediente activo.

Para el tratamiento de acuerdo con la invención, el curso preferido de medicación puede variarse de acuerdo con la forma de administración del compuesto representado por la Fórmula (I), el tipo de compuesto representado por la Fórmula (I) a usar, la formulación que comprende el compuesto representado por la Fórmula (I) a usar; el tipo, forma de administración, y formulación de otro(s) agente(s) antitumoral(es) a usar en combinación; y las células cancerosas a tratar y las afecciones del paciente. El tratamiento más adecuado en una afección predeterminada puede determinarse por los especialistas en la técnica basándose en un curso de terapia usado habitualmente y/o considerando la presente memoria descriptiva.

La cantidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención a administrar en la práctica puede aumentarse o disminuirse apropiadamente de acuerdo con el tipo del compuesto a usar, el tipo de composición mixta, la frecuencia de administración, el sitio específico a tratar, y afecciones del paciente. Por ejemplo, la dosis diaria para un adulto es, en el caso de administración oral, de 10 a 500 mg, y en el caso de administración parenteral, preferiblemente inyección intravenosa, de 10 a 100 mg, al día. Además, la frecuencia de dosificación puede variar dependiendo de la vía de administración y de los síntomas, pero la administración puede realizarse toda de una vez, o dividida en 2 a 5 porciones.

El curso del compuesto representado por la Fórmula (I) y otros agentes antitumorales a usar en combinación no se limita particularmente, pero puede determinarse apropiadamente de acuerdo con la bibliografía pública cuando sea necesario por los especialistas en la técnica.

Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos, pero la invención no pretende limitarse por los Ejemplos de ningún modo. En los Ejemplos, se realizó cromatografía de capa fina usando Gel de Sílice $60F_{254}$ (Merck & Co., Inc.) o NH (Fuji Silysia Chemical, Ltd.) para la placa, y un detector de UV para la detección. Se usó Wakogel TMC-300 o C-200 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), NH (Fuji Silysia Chemical, Ltd.), Biotage Si o Biotage NH (Biotage), o Purif-Pack (MORITEX) como gel de sílice para la columna. En una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, se usó CombiPrep Pro C18 (YMC) para una columna, y se usaron solución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético y solución acuosa de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1% para una fase móvil. Para los espectros de EM, se usó JMS-SX102A (JEOL, Co. Ltd.), o

QUATTRO II (Micromass), o para la CL-EM, se usó ZMD (Micromass), para la determinación. Para los espectros de RMN, se usó dimetilsulfóxido como patrón interno en el caso de medición en una solución de dimetilsulfóxido deuterado, se usó tetrametilsilano como patrón interno en el caso de medición en una solución de cloroformo deuterado, y se usó metanol como patrón interno en el caso de medición en una solución de metanol deuterado. Además, se usó un espectrómetro tal como Mercury 400 (400 MHz; Varian, Inc.), Inova 400 (400 MHz; Varian, Inc.), o JNM-AL400 (400 MHz; JEOL, Co. Ltd.) para la determinación. Todos los valores δ se expresaron en ppm.

A continuación se dan los significados de las abreviaturas usadas en los Ejemplos.

s: Singlete

d: Doblete

dd: Doblete doble

t: Triplete

dt: Triplete doble

c: Cuadruplete

dc: Cuadruplete doble

quint.: Quintuplete

m: Multiplete

a: Ancho

s a: Singlete Ancho

J: Constante de acoplamiento

Hz: Hertzios

DMSO- d_6 : Dimetilsulfóxido deuterado

$CDCl_3$: Cloroformo deuterado

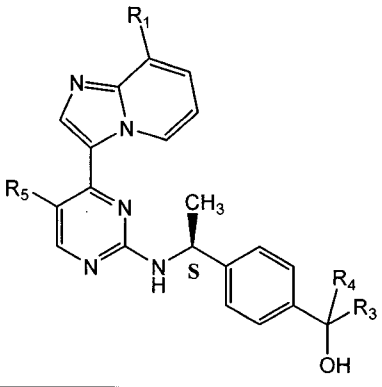
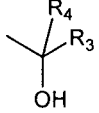
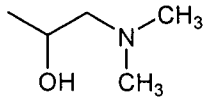
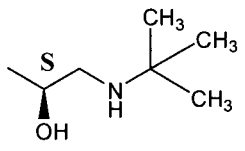
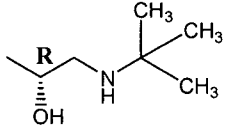
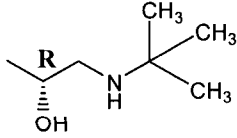
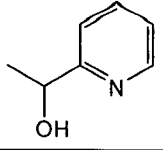
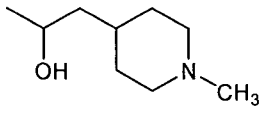
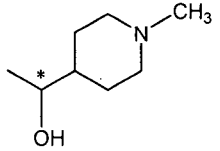
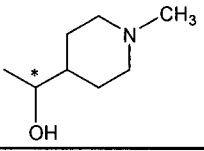
CD_3OD : Metanol deuterado

TA: Tiempo de retención

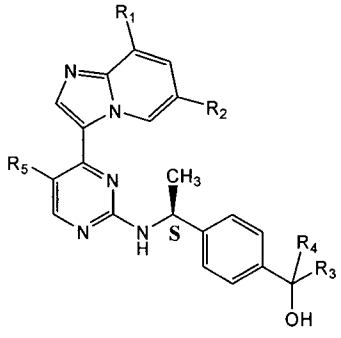
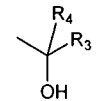
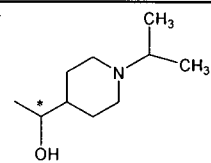
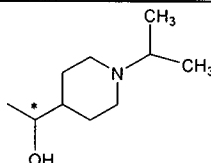
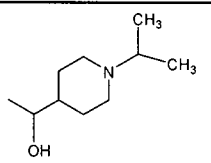
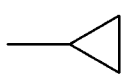
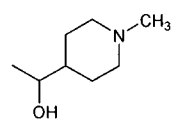
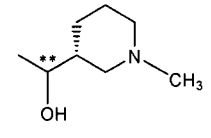
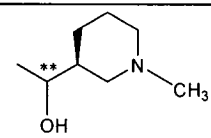
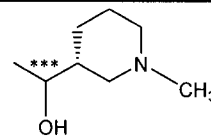
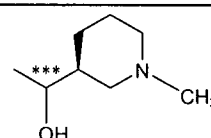
En lo sucesivo, las fórmulas estructurales de los compuestos de los Ejemplos 1 a 38 se mostrarán en las Tablas 4 a 8. En las tablas, los compuestos marcados con * cerca de un átomo de carbono asimétrico al que están unidos R_3 , R_4 , y OH, indican que uno de sus átomos de carbono asimétricos está en una forma R y el otro está en una forma S.

Sin embargo, los Ejemplos 13 a 16 se muestran como se indica a continuación. En la Tabla 5, los compuestos marcados con ** cerca de un átomo de carbono asimétrico al que están unidos R_3 , R_4 , y OH, indican que los átomos de carbono asimétricos son los mismos isómeros de una forma R o una forma S. Mientras tanto, los compuestos marcados con *** indican que sus átomos de carbono asimétricos son los mismos isómeros de una forma R o una forma S, pero son isómeros diferentes de los compuestos marcados con **.

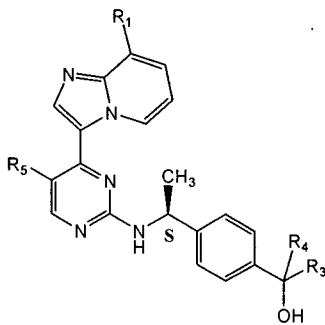
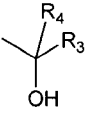
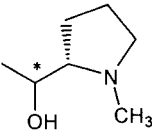
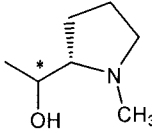
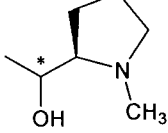
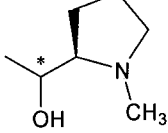
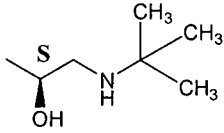
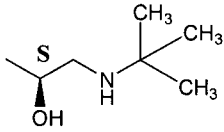
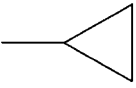
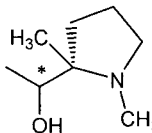
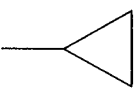
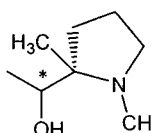
[Tabla 4]

			
Ejemplo	R ₁	R ₅	
1	CH ₃	CN	
2	CH ₂ CH ₃	CN	
3	CH ₂ CH ₃	CN	
4	CHF ₂	CN	
5	CH ₃	CN	
6	CH ₃	CN	
7	CH ₂ CH ₃	CN	
8	CH ₂ CH ₃	CN	

[Tabla 5]

				
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₅	
9	CH ₂ CH ₃	H	CN	
10	CH ₂ CH ₃	H	CN	
11	CH ₂ CH ₃	Br	CN	
12		H	CN	
13	CH ₂ CH ₃	H	CN	
14	CH ₂ CH ₃	H	CN	
15	CH ₂ CH ₃	H	CN	
16	CH ₂ CH ₃	H	CN	

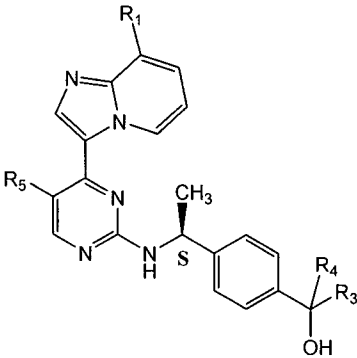
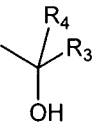
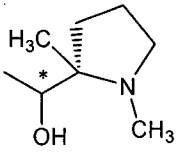
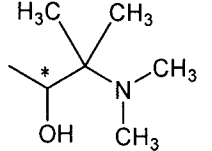
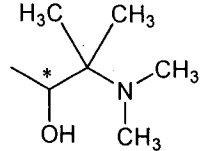
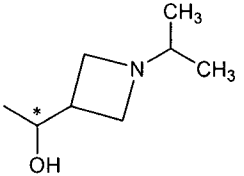
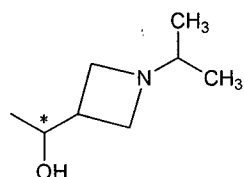
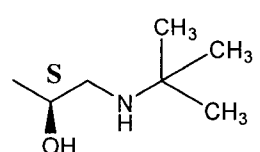
[Tabla 6]

			
Ejemplo	R ₁	R ₅	
17	CH ₃	CN	
18	CH ₃	CN	
19	CH ₂ CH ₃	CN	
20	CH ₂ CH ₃	CN	
21	CHF ₂	CN	
22	Cl	CN	
23		CN	
24		CN	

[Tabla 7]

Ejemplo	R ₁	R ₅	
25		CN	
26		CN	
27	Cl	F	
28	Cl	F	
29		CH ₃	
30		F	
31	CF ₃	F	
32	Cl	F	

[Tabla 8]

			
Ejemplo	R ₁	R ₅	
33	Cl	F	
34	Cl	F	
35	Cl	F	
36	Cl	F	
37	Cl	F	
38	CHF ₂	F	

EJEMPLO 1

Síntesis de 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(dimetilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo [1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [1])

(1) Se disolvieron 2 g de *S*-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina en 20 ml de cloroformo y se añadieron 4,18 ml de trietilamina. A esto, se le añadieron 2,62 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo en condiciones de refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó en 300 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden y la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y solidificó con hexano, obteniendo 2,6 g de [(1*S*)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de *terc*-butilo [1-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [1-1]) en forma de un sólido blanco.

(2) Una mezcla de 600 mg del compuesto [1-1], 75 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), 743 µl de tributil(1-etoxivinil)estaño y 3 ml de 1,4-dioxano se agitó durante una noche a 100°C. Después de un periodo de reposo para refrigerar, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 8/2), obteniendo 367 mg de [(1*S*)-1-(4-acetilfenil)etil]carbamato de *terc*-butilo [1-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [1-2]) en forma de un sólido incoloro.

(3) Se disolvieron 984 mg de bromuro de benciltributilamonio en un disolvente mixto de 3 ml de cloroformo y 2 ml de metanol y después se añadieron 141 µl de bromo. A esto, se le añadió una solución preparada disolviendo 363 mg del compuesto [1-2] en un disolvente mixto de 4 ml de cloroformo y se añadieron 0,8 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 40°C. Después de un periodo de reposo para refrigerar, a la solución de reacción se le añadió agua, que se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 7/3), obteniendo 170 mg de {(1*S*)-1-[4-(bromoacetil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo [1-3] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [1-3]) en forma de un producto oleoso incoloro.

(4) Se disolvieron 50 mg del compuesto [1-3] en 0,5 ml de *N,N*-dimetilformamida y se añadieron 365 µl de dimetilamina (solución 2,0 M de tetrahidrofurano). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, obteniendo 26,3 mg de {(1*S*)-1-[4-(*N,N*-dimetilglicil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo [1-4] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [1-4]) en forma de un producto oleoso incoloro.

(5) Se disolvieron 26,3 mg del compuesto [1-4] en 1,5 ml de metanol, se añadieron 16,2 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la solución se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo y metanol (proporción de mezcla: 9/1). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo ((1*S*)-1-{4-[2-(dimetilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)carbamato de *tert*-butilo [1-5] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [1-5]). El compuesto [1-5] se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

(6) Se disolvieron 10 g de 4-[(*Z*)-2-etoxivinil]-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional WO 2006/025567, páginas 90 – 91) en un disolvente mixto de 150 ml de 1,4-dioxano y 30 ml de agua, después se añadieron 8,04 g de *N*-bromosuccinimida en condiciones de refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadieron 4,89 g de 2-amino-3-picolina y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadieron 200 ml de agua para realizar la extracción con 2 l de un disolvente mixto de cloroformo y metanol (proporción de mezcla: 9/1). La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y solidificó con hexano, obteniendo 4,02 g de 4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo [1-6] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [1-6]) en forma de un sólido pardo claro.

(7) Se disolvieron 20,1 mg del compuesto [1-6] en 1,5 ml de cloroformo, después se añadieron 24,7 mg de ácido *m*-cloroperbenzoico en condiciones de refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la solución se extrajo con cloroformo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo la forma oxidada del compuesto [1-6]. En un matraz separado, el compuesto [1-5] se disolvió en 1,5 ml de cloroformo y se añadieron 1,5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en metanol, que se pasó a través de una resina de intercambio aniónico débil (Bond Elut Regular type PSA, GL Sciences Inc.) para retirar el ácido trifluoroacético y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 0,5 ml de tetrahidrofurano, a la solución resultante se le añadió una solución preparada mezclando 9,9 µl de trietilamina y la forma oxidada obtenida previamente en 1 ml de cloroformo y la solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la solución se extrajo con cloroformo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida y después se purificó por

cromatografía preparativa de capa fina (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 20/1), obteniendo 14,5 mg del compuesto del título [1] en forma de un sólido amarillo.

Los datos espectrales del compuesto [1] se presentan a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,64 - 9,62 (m, 1H x 1/5), 8,95 - 8,74 (m, 1H+1H x 4/5), 8,56 (s, 1H x 1/5), 8,53 (s, 1H x 4/5), 7,43 - 7,15 (m, 5H), 6,64 - 6,63 (m, 1H), 6,02 - 6,01 (m, 1H x 4/5), 5,85 - 5,76 (m, 1H x 1/5), 5,42 - 5,33 (m, 1H+1H x 1/5), 5,16 - 5,12 (m, 1H x 4/5), 4,74 - 4,69 (m, 1H), 2,69 (s, 1H x 3/5), 2,64 (s, 2H+1H x 2/5), 2,36 (s, 3H), 2,03 - 1,80 (m, 2H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

masa: 442 ($M+1$) $^+$.

EJEMPLO 2

Síntesis de 2-(((1*S*)-1-{4-[(1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino]-4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo [2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [2])

(1) Una mezcla de 1,0 g del compuesto [1-1], 892 mg de viniltrifluoroborato de potasio, 468 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), 10 ml de una solución acuosa 2,0 M de carbonato sódico y 20 ml de *N,N*-dimetilformamida se agitó durante una noche a 90°C. Después de un periodo de reposo para refrigerar, a la solución de reacción se le añadió agua, que se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0-75/25), obteniendo 485 mg de [(1*S*)-1-(4-vinilfenil)etil]carbamato de *tert*-butilo [2-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [2-1]) en forma de un sólido blanco.

(2) Se añadieron 25,3 g de AD-mix-alfa (disponible en Aldrich Corporation) a un disolvente mixto de 110 ml de *tert*-butanol y 110 ml de agua para preparar una suspensión. A esto se le añadieron 4,34 g del compuesto [2-1] en condiciones de refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 24 horas a la misma temperatura. A la solución de reacción se le añadieron 25 g de sulfito sódico, que se agitó durante 30 minutos a 0°C y después se extrajo con cloroformo. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 - 90/10), obteniendo 4,32 g de ((1*S*)-1-{4-[(1*S*)-1,2-dihidroxietil]fenil}etil)carbamato de *tert*-butilo [2-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [2-2]) en forma de un sólido blanco.

(3) Se disolvieron 4,32 g del compuesto [2-2] en 50 ml de piridina y se añadieron 3,66 g de cloruro de *p*-toluenosulfonilo en condiciones de refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 0°C, se añadió agua, después la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 - 0/100), obteniendo 6,52 g de 4-

metilbencenosulfonato de (2*S*)-2-(4-((1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)fenil)-2-hidroxietil [2-3] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [2-3]) en forma de un producto amorfo incoloro.

(4) Se disolvieron 6,52 g del compuesto [2-3] en 44,4 ml de cloroformo, se añadió una solución preparada disolviendo 2,4 g de hidróxido sódico en 5,54 ml de agua y se añadieron 203 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo al 50%-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 75/25), obteniendo 4,4 g de ((1*S*)-1-{4-[(2*S*)-oxiran-2-il]fenil}etil)carbamato de *tert*-butilo [2-4] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [2-4]) en forma de un sólido blanco.

(5) Se disolvieron 4,4 g del compuesto [2-4] en 40 ml de etanol, se añadieron 20 ml de *tert*-butilamina y la mezcla se agitó durante 3 días a 50°C. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100), obteniendo 3,1 g de ((1*S*)-1-{4-[(1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)carbamato de *tert*-butilo [2-5] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [2-5]) en forma de un sólido blanco.

(6) Se disolvieron 4,89 g de 4-[(*Z*)-2-etoxivinil]-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional WO 2006/025567, páginas 90 a 91) en un disolvente mixto de 50 ml de 1,4-dioxano y 5 ml de agua, después se añadieron 3,93 g de *N*-bromosuccinimida se añadió en condiciones de refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadieron 2,7 g de 3-etilpiridina-2-amina (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional WO 2006/025567, página 142) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico, la solución se extrajo con cloroformo y la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico y la solución resultante se agitó durante 3 horas. El sólido producido de esta manera se recogió por filtración y se secó a presión reducida, obteniendo 4,46 g de 4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo [2-6] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [2-6]) en forma de un sólido amarillo pálido.

(7) Se disolvieron 2 g del compuesto [2-6] en 150 ml de cloroformo y se añadieron 1,95 g de ácido *m*-cloroperbenzoico en condiciones de refrigeración con hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la solución se extrajo con cloroformo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo una forma oxidada del compuesto [2-6]. En un matraz

separado, el compuesto [2-5] se disolvió en 20 ml de cloroformo y se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético en condiciones de refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, se añadió una solución preparada mezclando 25 ml de trietilamina y la forma oxidada obtenida previamente en 20 ml de cloroformo y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la solución se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo y metanol (proporción de mezcla: 9/1). La fase orgánica obtenida se lavó con agua y después se calentó con sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 - 90/10), obteniendo 1,2 g del compuesto del título [2] en forma de un sólido amarillo pálido. Se suspendieron 803 mg del compuesto [2] en 20 ml de etanol y se añadieron 1,66 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, dando una solución homogénea. La mezcla se concentró a presión reducida, al residuo resultante se le añadieron 20 ml de etanol y la solución resultante se concentró de nuevo a presión reducida. El sólido producido de esta manera se secó a presión reducida a 40°C y se obtuvieron 835 mg de sal clorhidrato del compuesto del título [2] en forma de un sólido amarillo pálido.

Los datos espectrales del compuesto [2] se presentan a continuación.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 9,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 9,10 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H x 1/2), 9,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 8,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H x 1/2), 8,89 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H x 1/2), 8,64 (s, 1H x 1/2), 8,42 - 8,40 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 7,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 7,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 6,10 (m, 1H), 5,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 5,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 4,87 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 3H), 2,90 - 2,85 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H x 1/2), 1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H x 1/2), 1,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H x 1/2), 1,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H x 1/2), 1,29 (s, 9H x 1/2), 1,26 (s, 9H x 1/2)
masa: 484 (M+1) $^+$.

EJEMPLO 3

Síntesis de 2-(((1S)-1-{4-[(1R)-2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo [3] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [3])

(1) Se obtuvieron 2,5 g de ((1S)-1-{4-[(1R)-2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)carbamato de *terc*-butilo [3-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [3-1]) en forma de un sólido blanco a partir de 4,14 g del compuesto [2-1] y 24 g de AD-mix- β (disponible en Aldrich Corporation) de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 2-(2) a (5).

(2) Se obtuvieron 1,17 g de sal clorhidrato del compuesto [3] en forma de un producto espumoso amarillo pálido a partir de 1,5 g del compuesto [2-6] y 1,56 g del compuesto [3-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2-(7).

Los datos espectrales del compuesto [3] se presentan a continuación.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 9,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 9,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H x 1/2), 8,97 - 8,92 (m, 1H), 8,76 (s, 1H x 1/2), 8,76 (s, 1H x 1/2), 8,71 (s, 1H x 1/2), 7,49 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H x 1/2), 7,44 - 7,37 (m, 5H), 7,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 7,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 6,11 (s a, 1H x 1/2), 5,27 - 5,20 (m, 1H x 1/2), 5,17 - 5,10 (m, 1H x 1/2), 4,89 - 4,85 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 3H+1H x 1/2), 2,91 - 2,80 (m, 1H x 1/2), 1,53 - 1,49 (m, 3H), 1,34 - 1,30 (m, 3H), 1,28 (s, 9H x 1/2), 1,25 (s, 9H x 1/2).

masa: 484 (M+1) $^+$.

EJEMPLO 4

Síntesis de 2-(((1*S*)-1-{4-[(1*R*)-2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo [4] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [4])

(1) Se obtuvieron 7,15 g de 4-(8-formilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo [4-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [4-1]) en forma de un sólido pardo claro a partir de 5,69 g de 2-amino-3-formilpiridina y 10 g de 4-[(*Z*)-2-etoxivinil]-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(6).

(2) Se suspendieron 5 g del compuesto [4-1] en 200 ml de cloroformo, después se añadieron 7,8 ml de trifluoruro de *bis*(2-metoxietil)aminoazufre en condiciones de refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después de aproximadamente 30 minutos, la mezcla de reacción que se había convertido en una solución parda transparente se agitó adicionalmente durante 30 minutos y después se añadieron 300 ml de una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico. La fase orgánica y la capa acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo y metanol (proporción de mezcla: 9/1). El producto resultante se combinó con la fase orgánica anterior, que se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 100/0 - 30/70). El disolvente se retiró por destilación, después se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se añadió hexano para producir la solidificación, obteniendo de esta manera 2,03 g de 4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo [4-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [4-2]) en forma de un sólido pardo claro.

(3) Se obtuvieron 12 mg del compuesto del título [4] en forma de un producto espumoso blanco a partir de 20 mg del compuesto [4-2] y 21 mg del compuesto [3-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(7).

Los datos espectrales del compuesto [4] se presentan a continuación.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 10,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 9,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 9,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 8,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 8,78 (s, 1H x 1/2), 8,77 (s, 1H x 1/2), 8,74 (s, 1H x 1/2), 8,63 (s, 1H x 1/2), 7,86 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 7,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 7,51 (t, J

= 54,6 Hz, 1H x 1/2), 7,45 (t, $J = 54,1$ Hz, 1H x 1/2), 7,37 – 7,29 (m, 5H+1H x 1/2), 7,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 5,30 - 5,04 (m, 2H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 1,54 - 1,49 (m, 3H), 1,00 (s, 9H x 1/2), 0,94 (s, 9H x 1/2).

masa: 506 (M+1)⁺.

EJEMPLO 5

Síntesis de 2-(((1S)-1-{4-[hidroxi(piridin-2-il)metil]fenil}etil)amino)-4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo [5] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [5])

(1) Se disolvieron 500 mg del compuesto [1-1] en 10 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a -78°C. Después, se añadieron 2,33 ml de *n*-butillitio (solución 1,57 M en hexano). Después de 1 hora de agitación a la misma temperatura, a la suspensión blanca resultante se le añadieron 193 µl de picolinaldehído y la suspensión se agitó durante una noche mientras se calentaba de nuevo a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 30/70), obteniendo 212 mg de ((1S)-1-{4-[hidroxi(piridin-2-il)metil]fenil}etil)carbamato de *terc*-butilo [5-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [5-1]) en forma de un producto oleoso pardo claro.

(2) Se obtuvieron 24 mg del compuesto del título [5] en forma de un sólido gris a partir de 58 mg del compuesto [5-1] y 41 mg del compuesto [1-6] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(7).

Los datos espectrales del compuesto [5] se presentan a continuación.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 8,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 8,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H x 1/2), 8,75 - 8,70 (m, 1H+1H x 1/2), 8,67 (s, 1H x 1/2), 8,56 - 8,55 (m, 1H x 1/2), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,25 (m, 5H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,11 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 6,68 - 6,61 (m, 1H x 1/2), 6,03 - 6,00 (m, 1H), 5,66 - 5,65 (m, 1H), 5,19 (quint., $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 5,02 (quint., $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 2,58 (s, 3H x 1/2), 2,52 (s, 3H x 1/2), 1,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H x 1/2), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H x 1/2)

masa: 462 (M+1)⁺.

EJEMPLO 6

Síntesis de 2-(((1S)-1-{4-[1-hidroxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]fenil}etil)amino)-4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo [6] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [6])

(1) Se obtuvieron 43 mg de 4-{2-[4-((1*S*)-1-{[5-ciano-4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}etil)fenil]-2-hidroxietil}piperidina-1-carboxilato de bencilo [6-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [6-1]) en forma de un sólido amarillo pálido a partir de 300 mg del compuesto [1-1], 516 mg de 1-benciloxicarbonil-4-(formilmetil)piperidina (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en memoria descriptiva de la Publicación de Patente Europea N° 0367110, páginas 108 a 109) y 41 mg del compuesto [1-6] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5.

(2) Se disolvieron 21 mg del compuesto [6-1] en un disolvente mixto de 3 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de metanol, después se añadieron 20 mg de un catalizador de carbono de hidróxido de paladio al 20% y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico y el sólido producido de esta manera se recogió por filtración, obteniendo 6 mg de 2-((1*S*)-1-[4-(1-hidroxi-2-piperidin-4-iletíl)fenil]etil)amino)-4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo [6-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [6-2]).

(3) A una mezcla de 2 mg del compuesto [6-2] y 100 µl de una solución al 37% de formaldehído se le añadieron 200 µl de una solución en metanol que contenía 4 mg de cloruro de cinc y 4 mg de cianotrihidroborato sódico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron agua y cloroformo y la fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera saturada en ese orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico y el sólido resultante se recogió por filtración, obteniendo 2,2 mg del compuesto del título [6] en forma de un sólido gris.

Los datos espectrales del compuesto [6] se presentan a continuación.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H x 1/5), 8,92 - 8,64 (m, 1H+1H x 4/5), 8,55 (s, 1H x 1/5), 8,41 (s, 1H x 4/5), 7,45 - 6,55 (m, 6H), 6,23 - 6,20 (m, 1H x 4/5), 5,95 - 5,90 (m, 1H x 1/5), 5,40 - 4,70 (m, 2H), 3,00 - 2,70 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 - 1,40 (m, 7H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

masa: 496 (M+1)⁺.

EJEMPLOS 7 y 8

Síntesis de 4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilos [7] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [7]) y [8] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [8]), (aquí, el compuesto [7] y el compuesto [8] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 4)

(1) A una mezcla de 975 mg de magnesio, 100 µl de bromoetano y 20 ml de tetrahidrofurano se le añadió una cantidad catalítica de yodo y la mezcla se agitó durante

aproximadamente 10 minutos hasta que desapareció el color pardo del yodo. A esto, se le añadieron 20 ml de una solución en tetrahidrofurano que contenía 5,9 g de 4-cloro-1-metilpiperidina y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La suspensión blanca producida de esta manera se enfrió a 0°C y se añadieron 10 ml de una solución en tetrahidrofurano que contenía 2 g del compuesto [39] (Véase la REFERENCIA 1). Después de una noche de agitación calentando gradualmente de nuevo a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 - 90/10), obteniendo 2,27 g de ((1S)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)carbamato de *terc*-butilo [7-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [7-1]).

(2) Se obtuvieron 1,2 g de una mezcla de los compuestos del título [7] y [8] a partir de 1,42 g del compuesto [7-1] y 1 g del compuesto [2-6] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(7).

(3) Se resolvieron 700 mg de la mezcla de los compuestos [7] y [8] usando Chiralcel OD-H.

Las condiciones de resolución óptica son las siguientes.

columna: Chiralcel OD-H (Daicel Chemical Industries Ltd.), diámetro de 20 mm, longitud de 250 mm;

eluyente: hexano/etanol/dietilamina = 85/15/0,1;

caudal: 15 ml/min.

La solución obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo para producir la solidificación con éter dietílico, obteniendo de esta manera 217 mg del compuesto del título [7] (TA = 18,3 minutos) en forma de un sólido blanco y 230 mg del compuesto del título [8] (TA = 24,3 minutos) en forma de un sólido amarillo pálido.

Los datos espectrales del compuesto [7] y el compuesto [8] se presentan a continuación.

Compuesto [7]

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,98 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H x 2/5), 8,97 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H x 3/5), 8,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,70 (s, 1H x 2/5), 8,60 (s, 1H x 3/5), 7,42 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H x 2/5), 7,35 - 7,33 (m, 2H+1H x 3/5), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H x 2/5), 6,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H x 3/5), 5,24 (quint., *J* = 7,1 Hz, 1H x 2/5), 5,17 - 5,05 (m, 1H+1H x 3/5), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,02 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H x 2/5), 2,96 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H x 3/5), 2,74 - 2,63 (m, 1H+1H x 2/5), 2,50 - 2,48 (m, 1H x 3/5), 2,06 (s, 3H x 2/5), 2,02 (s, 3H x 3/5), 1,73 - 1,62 (m, 2H+1H x 2/5), 1,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H x 2/5), 1,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H x 3/5), 1,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H x 2/5), 1,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H x 3/5), 1,22 - 1,04 (m, 4H), 0,97 - 0,94 (m, 1H x 3/5)

masa: 496 (M+1)⁺.

Compuesto [8]

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 9,98 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H x 1/2), 8,97 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 8,90 - 8,89 (m, 1H), 8,73 (s, 1H x 1/2), 8,73 (s, 1H x 1/2), 8,70 (s, 1H x 1/2), 8,60 (s, 1H x 1/2), 7,43 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H x 1/2), 7,35 - 7,33 (m, 2H+1H x 1/2), 7,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H x 1/2), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H x 1/2), 7,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 6,92 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 5,24 (quint., $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 5,08 - 5,05 (m, 1H+1H x 1/2), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,01 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H x 1/2), 2,96 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H x 1/2), 2,74 - 2,64 (m, 1H+1H x 1/2), 2,55 - 2,51 (m, 1H x 1/2), 2,06 (s, 3H x 1/2), 2,02 (s, 3H x 1/2), 1,72 - 1,55 (m, 2H+1H x 1/2), 1,52 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H x 1/2), 1,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H x 1/2), 1,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H x 1/2), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H x 1/2), 1,22 - 1,11 (m, 4H), 1,03 - 1,00 (m, 1H x 1/2)
masa: 496 (M+1) $^+$.

EJEMPLOS 9 y 10

Síntesis de 4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(((1S)-1-{4-[hidroxi(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino]pirimidina-5-carbonitrilos [9] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [9]) y [10] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [10]) (aquí, el compuesto [9] y el compuesto [10] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 5)

(1) Se disolvieron 786 mg del compuesto [25-3] en 15 ml de cloroformo, después se añadieron 2,4 ml de acetona y 728 mg de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó durante una noche a 50°C. Después de un periodo de reposo para refrigerar, a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la solución se extrajo con cloroformo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 - 93/7), obteniendo 738 mg de una mezcla de los compuestos del título [9] y [10]. La mezcla se resolvió usando Chiralcel OD-H.

Las condiciones de resolución óptica son las siguientes.

columna: Chiralcel OD-H (Daicel Chemical Industries Ltd.), diámetro de 20 mm, longitud de 250 mm;

eluyente: hexano/etanol/dietilamina = 85/15/0,1;

caudal: 15 ml/min.

La solución obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo para producir la solidificación con éter dietílico, obteniendo de esta manera 175 mg del compuesto del título [9] (TA = 17 minutos) en forma de un producto amorfo amarillo pálido y 390 mg del compuesto del título [10] (TA = 21 minutos) en forma de un sólido gris.

Los datos espectrales del compuesto [9] y el compuesto [10] se presentan a continuación.
Compuesto [9]

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 9,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H x 1/2), 8,95 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 8,90 - 8,88 (m, 1H), 8,73 (s, 1H x 1/2), 8,72 (s, 1H x 1/2), 8,70 (s, 1H x 1/2), 8,61 (s, 1H x 1/2), 7,42 (d, J

= 6,8 Hz, 1H x 1/2), 7,35 - 7,32 (m, 2H+1H x 1/2), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 6,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 5,24 (quint., $J = 7,3$ Hz, 1H x 1/2), 5,06 (quint., $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 5,03 - 5,01 (m, 1H), 4,20 - 4,18 (m, 1H x 1/2), 4,15 - 4,12 (m, 1H x 1/2), 3,02 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H x 1/2), 2,96 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H x 1/2), 2,75 - 2,60 (m, 1H+1H x 1/2), 2,58 - 2,48 (m, 1H x 1/2), 1,95 - 1,88 (m, 1H+1H x 1/2), 1,76 - 1,73 (m, 1H+1H x 1/2), 1,52 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H x 1/2), 1,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H x 1/2), 1,38 - 1,25 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H x 1/2), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H x 1/2), 1,18 - 1,09 (m, 2H), 1,00 - 0,96 (m, 1H), 0,89 - 0,83 (m, 6H)

masa: 524 (M+1)⁺.

Compuesto [10]

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 8,96 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H x 1/2), 8,91 - 8,88 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (s, 1H x 1/2), 8,60 (s, 1H x 1/2), 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H x 1/2), 7,35 - 7,33 (m, 2H+1H x 1/2), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 6,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 5,26 - 5,22 (m, 1H x 1/2), 5,09 - 5,06 (m, 1H x 1/2), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 3,02 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H x 1/2), 2,96 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H x 1/2), 2,74 - 2,71 (m, 1H x 1/2), 2,67 - 2,63 (m, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 1H x 1/2), 1,98 - 1,65 (m, 3H), 1,52 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H x 1/2), 1,50 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H x 1/2), 1,35 - 1,26 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H x 1/2), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H x 1/2), 1,14 - 1,03 (m, 3H), 0,88 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H x 1/2), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H x 1/2)

masa: 524 (M+1)⁺.

EJEMPLO 11

Síntesis de 4-(6-bromo-8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino]pirimidina-5-carbonitrilo [11] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [11])

(1) A una solución preparada disolviendo 360 mg de 3-etilpiridina-2-amina (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional WO 2006/025567, página 142) en un disolvente mixto de 12 ml de 1,4-dioxano y 4 ml de agua se le añadieron 553 mg de *N*-bromosuccinimida a 0°C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a la misma temperatura. A la solución de reacción se le añadió agua, que se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de esta manera se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/ acetato de etilo = 75/25), obteniendo 394 mg de 5-bromo-3-etilpiridina-2-amina [11-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [11-1]).

(2) Se obtuvieron 530 mg de 4-(6-bromo-8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo [11-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [11-2]) a partir de 388 mg del compuesto [11-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(6).

(3) A una solución preparada disolviendo 2,98 g del compuesto [40] (Véase la REFERENCIA 2) en un disolvente mixto de 30 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de 2-propanol se le añadieron 750 mg de un catalizador de carbono de hidróxido de paladio al 20% y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo 2,3 g de ((1*S*)-1-{4-[hidroxi(piperidin-4-il)metil]fenil}etil)carbamato de *tert*-butilo [11-3] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [11-3]). El compuesto [11-3] se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

(4) Se obtuvieron 2,14 g de ((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)carbamato de *tert*-butilo [11-4] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [11-4]) a partir de 2,3 g del compuesto [11-3] y 15 ml de acetona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6-(3).

(5) Se obtuvieron 41 mg del compuesto del título [11] en forma de un producto amorfo amarillo a partir de 70 mg del compuesto [11-4] y 63 mg del compuesto [11-2] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(7).

Los datos espectrales del compuesto [11] se presentan a continuación.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,89 (s, 1H x 5/6), 9,74 (s, 1H x 1/6), 8,93 (s, 1H x 5/6), 8,86 (s, 1H x 1/6), 8,55 (s, 1H x 1/6), 8,16 (s, 1H x 5/6), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H x 5/6), 6,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H x 1/6), 5,35 (s a, 1H x 1/6), 5,27 (quint., *J* = 7,5 Hz, 1H x 5/6), 4,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,10 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,98 - 2,72 (m, 5H), 2,14 - 1,92 (m, 3H), 1,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,43 - 1,25 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 6H)

masa: 602, 604 (M+1)⁺.

EJEMPLO 12

Síntesis de 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo [12] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [12])

(1) Se obtuvieron 750 mg de 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo [12-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [12-1]) en forma de un sólido naranja a partir de 390 mg de 3-ciclopropilpiridina-2-amina (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional WO 2006/025567, página 142) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(6).

(2) Se obtuvieron 66 mg del compuesto del título [12] en forma de un sólido amarillo a partir de 100 mg del compuesto [12-1] y 110 mg del compuesto [7-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(7).

Los datos espectrales del compuesto [12] se presentan a continuación.

¹H RMN (CD₃OD) δ: 9,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H x 1/3), 8,78 - 8,73 (m, 1H x 2/3), 8,68 (s, 1H x 1/3), 8,61 (s, 1H x 2/3), 8,43 (s, 1H x 2/3), 8,36 (s, 1H x 1/3), 7,40 - 7,25 (m, 4H), 6,93 (t, *J* = 8,0

Hz, 1H x 2/3), 6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H x 2/3), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H x 1/3), 6,67 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H x 1/3), 5,23 (c, $J = 7,5$ Hz, 1H x 1/3), 5,01 (quint., $J = 7,5$ Hz, 1H x 2/3), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 2,87 - 2,71 (m, 2H x 2/3), 2,59 - 2,51 (m, 2H x 1/3), 2,39 - 2,36 (m, 1H), 2,16 (s, 3H x 1/3), 2,12 (s, 3H x 2/3), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,71 - 1,04 (m, 7H), 1,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H x 2/3), 1,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H x 1/3), 0,82 - 0,73 (m, 2H)

masa: 508 (M+1)⁺.

EJEMPLOS 13 y 14

Síntesis de 4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-{{[(1*S*)-1-(4-{hidroxi[(3*R*)-1-metilpiperidin-3-il]metil}fenil)etil]amino}pirimidina-5-carbonitrilo [13] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [13]) y 4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-{{[(1*S*)-1-(4-{hidroxi[(3*S*)-1-metilpiperidin-3-il]metil}fenil)etil]amino}pirimidina-5-carbonitrilo [14] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [14]) (aquí, el compuesto [13] y el compuesto [14] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 5)

(1) Se obtuvieron 11,8 g de 3-[[4-{{[(1*S*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}fenil](hidroxi)metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo [13-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [13-1]) en forma de una mezcla de cuatro isómeros, a partir de 15 g de (3*R*)-3-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional WO 02/46157) y 16,6 g del compuesto [1-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-(1).

(2) Se obtuvieron 6,81 g de 3-[[4-{{[(1*S*)-1-{{[5-ciano-4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il]amino}etil}fenil](hidroxi)metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo [13-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [13-2]) a partir de 7,56 g del compuesto [2-6] y 11,8 g del compuesto [13-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(7).

(3) Se obtuvieron 5 g de 4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-{{[(1*S*)-1-{{4-[hidroxi(piperidin-3-il)metil]fenil}etil]amino}pirimidina-5-carbonitrilo [13-3] a partir de 6,81 g del compuesto [13-2] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6-(2). El compuesto obtenido [13-3] que es una mezcla de cuatro isómeros se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 - 90/10), obteniendo de esta manera 2,21 g de un compuesto de baja polaridad (compuesto que eluyó primero en las condiciones anteriores) [13-3a] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [13-3a]) y 1,88 g de un compuesto de alta polaridad (compuesto que eluyó después en las condiciones anteriores) [13-3b] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [13-3b]) cada uno en forma de una mezcla de dos isómeros. Aquí, el compuesto [13-3a] es una mezcla de precursores de los compuestos [13] y [14], respectivamente, y el compuesto [13-3b] es una mezcla de precursores de los compuestos [15] y [16] que se describen más adelante, respectivamente.

(4) Se obtuvieron 1,89 g de una mezcla de los compuestos del título [13] y [14] a partir de 2,21 g del compuesto [13-3a] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6-(3). La mezcla se resolvió usando Chiralpack AD.

Las condiciones de resolución óptica son las siguientes.

columna: Chiralpack AD (Daicel Chemical Industries Ltd.), diámetro de 50 mm,
longitud de 5.000 mm;

eluyente: hexano/2-propanol/dietilamina = 65/35/0,1;

caudal: 100 ml/min.

La solución obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo para producir la solidificación con éter dietílico, obteniendo de esta manera 892 mg del compuesto del título [13] (TA = 15,5 minutos) en forma de un sólido amarillo pálido y 298 mg del compuesto del título [14] (TA = 35 minutos) en forma de un sólido amarillo pálido.

Los datos espectrales del compuesto [13] y el compuesto [14] se presentan a continuación.

Compuesto [13]

^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 9,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/3), 8,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 2/3), 8,89 - 8,86 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,70 (s, 1H x 1/3), 8,61 (s, 1H x 2/3), 7,41 - 7,16 (m, 5H+1H x 1/3), 6,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H x 2/3), 5,30 - 5,00 (m, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,65 - 2,50 (m, 1H), 2,32 - 2,28 (m, 1H x 1/3), 2,12 - 2,06 (m, 1H x 2/3), 1,80 - 1,40 (m, 9H), 1,32 - 1,20 (m, 3H)

masa: 496 ($\text{M}+1$)⁺.

Compuesto [14]

^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 9,90 (m, 1H x 2/5), 8,98 - 8,60 (m, 3H+1H x 3/5), 7,60 - 6,85 (m, 6H), 5,18 - 5,05 (m, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,20 - 2,80 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 1H), 2,18 - 1,45 (m, 10H), 1,40 - 1,20 (m, 3H)

masa: 496 ($\text{M}+1$)⁺.

EJEMPLOS 15 y 16

Síntesis de 4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-{[(1*S*)-1-(4-{hidroxi[(3*R*)-1-metilpiperidin-3-il]metil}fenil)etil]amino}pirimidina-5-carbonitrilo [15] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [15]) y 4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-{[(1*S*)-1-(4-{hidroxi[(3*S*)-1-metilpiperidin-3-il]metil}fenil)etil]amino}pirimidina-5-carbonitrilo [16] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [16]) (aquí, el compuesto [15] y el compuesto [16] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 5)

Se obtuvieron 921 mg de una mezcla de los compuestos del título [15] y [16] a partir de 917 mg del compuesto [13-3b] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6-(3). La mezcla se resolvió usando Chiralcel OD-H.

Las condiciones de resolución óptica son las siguientes.

columna: Chiralcel OD-H (Daicel Chemical Industries Ltd.), diámetro de 20 mm,
longitud de 250 mm;

eluyente: hexano/etanol/dietilamina = 85/15/0,1;

caudal: 20 ml/min.

La solución obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo para producir la solidificación con éter dietílico, obteniendo de esta manera 510 mg del compuesto del título [15] (TA = 16,8 minutos) en forma de un sólido amarillo pálido y 253 mg del compuesto del título [16] (TA = 23,1 minutos) en forma de un sólido amarillo.

Los datos espectrales del compuesto [15] y el compuesto [16] se presentan a continuación.

Compuesto [15]

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 10,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 2/5), 8,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 3/5), 8,92 - 8,87 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H x 2/5), 8,63 (s, 1H x 3/5), 7,46 - 7,15 (m, 5H+1H x 2/5), 6,90 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H x 3/5), 5,25 - 5,05 (m, 2H), 4,22 - 4,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,10 - 2,80 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 1H), 2,15 - 1,60 (m, 10H), 1,39 - 1,22 (m, 3H)

masa: 496 (M+1) $^+$.

Compuesto [16]

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 9,90 (m, 1H x 2/5), 9,00 - 8,60 (m, 3H+1H x 3/5), 7,40 - 6,80 (m, 6H), 5,20 - 5,00 (m, 2H), 4,20 - 4,00 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,40 - 3,20 (m, 2H), 2,70 - 1,40 (m, 8H), 1,40 - 1,20 (m, 5H)

masa: 496 (M+1) $^+$.

EJEMPLOS 17 y 18

Síntesis de 2-{[(1S)-1-(4-{hidroxi[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metil}fenil)etil]amino}-4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilos [17] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [17]) y [18] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [18]) (aquí, el compuesto [17] y el compuesto [18] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 6)

(1) Se obtuvieron 95 mg de (2S)-2-[(4-{[(1S)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}fenil](hidroxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo [17-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [17-1]) a partir de 467 mg de (2S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem., 2003,11, 3153-3164) y 500 mg del compuesto [1-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-(1).

(2) Se obtuvieron 68 mg de (2S)-2-[[4-((1S)-1-{[5-ciano-4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}etil)fenil](hidroxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo [17-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [17-2]) a partir de 93 mg del compuesto [17-1] y 48 mg del compuesto [1-6] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(7).

(3) Se obtuvieron 10 mg de 2-{[(1S)-1-(4-{hidroxi[(2S)-pirrolidin-2-il]metil}fenil)etil]amino}-4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo [17-3] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [17-3]) a partir de 30 mg del compuesto [17-2] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6-(2).

(4) Se disolvieron 7 mg del compuesto [17-3] en 1 ml de cloroformo, después se añadieron 4 mg de una solución al 37% de formaldehído y 10 mg de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 20/1), resolviendo el compuesto [17] y el compuesto [18] que son diastereómeros. De acuerdo con las condiciones de purificación anteriores, se obtuvieron 3 mg del compuesto del título [17], que es un compuesto de baja polaridad, y 2 mg del compuesto del título [18], es un compuesto de alta polaridad, los dos en forma de un sólido blanco.

Los datos espectrales del compuesto [17] y el compuesto [18] se presentan a continuación.

Compuesto [17]

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,63 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H x 1/5), 8,94 (s, 1H x 1/5), 8,89 (s, 1H x 4/5), 8,76 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H x 4/5), 8,57 (s, 1/5), 8,53 (s, 1H x 4/5), 7,42 - 7,15 (m, 5H), 6,64 - 6,60 (m, 1H), 6,07 - 6,05 (m, 1H x 4/5), 5,88 - 5,80 (m, 1H x 1/5), 5,36 - 5,25 (m, 1H+1H x 1/5), 5,15 - 5,11 (m, 1H x 4/5), 4,94 (s, 1H), 2,65 - 2,40 (m, 3H), 2,69 (s, 1H x 3/5), 2,64 (s, 2H+1H x 2/5), 2,15 - 1,70 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,82 - 1,64 (m, 4H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H)

masa: 468 (M+1)⁺.

Compuesto [18]

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,64 - 9,63 (m, 1H x 1/5), 8,94 - 8,88 (m, 1H+1H x 4/5), 8,53 (s, 1H x 1/5), 8,52 (s, 1H x 4/5), 7,43 - 7,16 (m, 5H), 6,66 - 6,62 (m, 1H), 6,04 - 6,02 (m, 1H x 4/5), 5,83 - 5,82 (m, 1H x 1/5), 5,18 - 5,13 (m, 1H x 4/5), 4,55 - 4,54 (m, 1H), 3,40 - 3,20 (m, 1H), 2,69 (s, 1H x 3/5), 2,65 (s, 2H+1H x 2/5), 2,57 - 2,45 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,96 - 1,55 (m, 4H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H)

masa: 468 (M+1)⁺.

EJEMPLOS 19 y 20

Síntesis de 4-(8-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-[[[(1*S*)-1-(4-{hidroxi[(2*R*)-1-metilpirrolidin-2-il]metil}fenil)etil]amino}pirimidina-5-carbonitrilos [19] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [19]) y [20] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [20]) (aquí, el compuesto [19] y el compuesto [20] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 6)

(1) Se disolvieron 300 mg del compuesto [41] (Véase la REFERENCIA 3) en un disolvente mixto de 6 ml de tetrahidrofurano y 6 ml de metanol, después se añadieron 100 mg de un catalizador de carbono de hidróxido de paladio al 20% y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 6 ml de tetrahidrofurano, después se

añadieron 147 µl de una solución al 37% de formaldehído y 420 mg de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico, la solución se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo y metanol (proporción de mezcla: 9/1) y la fase orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo 220 mg de [(1*S*)-1-(4-{hidroxi[(2*R*)-1-metilpirrolidin-2-il]metil}fenil)etil]carbamato de *terc*-butilo [19-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [19-1]).

(2) Se obtuvieron 15 mg del compuesto del título [19] y 13 mg del compuesto del título [20] los dos en forma de un sólido incoloro a partir de 73 mg del compuesto [19-1] y 65 mg del compuesto [2-6] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-(7). De acuerdo con las condiciones de purificación mencionadas en el Ejemplo 1-(7), el compuesto [19] era un compuesto de baja polaridad y el compuesto [20] era un compuesto de alta polaridad.

Los datos espectrales del compuesto [19] y el compuesto [20] se presentan a continuación.

Compuesto [19]

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,67 - 9,60 (m, 1H x 1/5), 8,95 - 8,89 (m, 1H+1H x 4/5), 8,57 (s, 1H x 1/5), 8,52 (s, 1H x 4/5), 7,45 - 7,17 (m, 5H), 6,70 - 6,67 (m, 1H), 6,03 - 6,02 (m, 1H x 4/5), 5,85 - 5,76 (m, 1H x 1/5), 5,35 - 5,34 (m, 1H x 1/5), 5,16 - 5,13 (m, 1H x 4/5), 4,88 - 4,87 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,53 - 2,24 (m, 3H), 1,75 - 1,51 (m, 4H), 1,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H)

masa: 482 (M+1)⁺.

Compuesto [20]

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H x 1/5), 8,94 (s, 1H x 1/5), 8,89 (s, 1H x 4/5), 8,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H x 4/5), 8,56 (s, 1H x 1/5), 8,52 (s, 1H x 4/5), 7,43 - 7,16 (m, 5H), 6,70 - 6,66 (m, 1H), 6,04 - 6,03 (m, 1H x 4/5), 5,85 - 5,78 (m, 1H x 1/5), 5,36 - 5,26 (m, 1H x 1/5), 5,16 - 5,11 (m, 1H x 4/5), 4,34 - 4,33 (m, 1H), 3,10 - 3,04 (m, 3H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,44 - 2,17 (m, 2H), 2,26 (s, 1H x 3/5), 2,17 (s, 2H+1H x 2/5), 1,90 - 1,68 (m, 4H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H)

masa: 482 (M+1)⁺

EJEMPLO 21

Síntesis de 2-[(1*S*)-1-{4-[(1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino]-4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo [21] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [21])

Se obtuvieron 29 mg de sal clorhidrato del compuesto del título [21] en forma de un sólido blanco a partir de 101 mg del compuesto [2-5] y 95 mg del compuesto [4-2] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2-(7).

Los datos espectrales del compuesto [21] se presentan a continuación.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 10,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 9,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H x 1/2), 9,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H x 1/2), 8,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H x 1/2), 8,78 (s, 1H x 1/2), 8,77 (s, 1H x 1/2), 8,74 (s, 1H x 1/2), 8,64 (s, 1H x 1/2), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H x 1/2), 7,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H x 1/2), 7,51 (t, $J = 54,4$ Hz, 1H x 1/2), 7,45 (t, $J = 54,4$ Hz, 1H x 1/2), 7,37 - 7,29 (m, 5H+1H x 1/2), 7,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H x 1/2), 5,30 - 5,04 (m, 2H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 1,54 - 1,48 (m, 3H), 1,00 (s, 9H x 1/2), 0,93 (s, 9H x 1/2).

masa: 506 ($M+1$)⁺.

[0243]

EJEMPLO 22

Síntesis de 2-(((1*S*)-1-{4-[(1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino]-4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo [22] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [22])

Se obtuvieron 1,2 g de sal clorhidrato del compuesto del título [22] en forma de un sólido blanco a partir de 2,23 g del compuesto [2-5] y 2 g del compuesto [9-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2-(7).

Los datos espectrales del compuesto [22] se presentan a continuación.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 10,06 (dd, $J = 6,8$ Hz, 0,8 Hz, 1H x 1/2), 9,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H x 1/2), 8,99 (dd, $J = 7,2$ Hz, 1,2 Hz, 1H x 1/2), 8,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H x 1/2), 8,78 (s, 1H x 1/2), 8,75 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H x 1/2), 8,62 (s, 1H x 1/2), 7,79 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H x 1/2), 7,72 (dd, $J = 7,6$ Hz, 0,8 Hz, 1H x 1/2), 7,37 - 7,28 (m, 5H+1H x 1/2), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H x 1/2), 7,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H x 1/2), 5,28 - 5,05 (m, 2H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 2H), 1,54 - 1,48 (m, 3H), 1,00 (s, 9H x 1/2), 0,93 (s, 9H x 1/2).

masa: 490, 492 ($M+1$)⁺.

EJEMPLOS 23 y 24

Síntesis de 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[[2*S*]-1,2-dimetilpirrolidin-2-il](hidroxi)metil]fenil}etil)amino]pirimidina-5-carbonitrilo [23] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [23]) y [24] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [24]) (aquí, el compuesto [23] y el compuesto [24] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 6)

(1) A la solución preparada disolviendo 500 mg de H- α -Me-Pro-OH (disponible en el mercado en Chem-Impex International Inc.) y 693 mg de cloroformiato de bencilo en 10 ml de 1,4-dioxano y 5 ml de agua se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido a temperatura ambiente para mantener el pH a 10 y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió HCl 5 M para ajustar el pH a 2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los

materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo 842 mg de 1-[(benciloxi)carbonil]-2-metil-*L*-prolina [23-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [23-1]).

(2) A una solución obtenida disolviendo 840 mg del compuesto [23-1] en 16 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 4,31 ml de un complejo de borano-sulfuro de metilo (una solución 2 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió a una solución saturada de carbonato ácido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = de 100/0 a 60/40), obteniendo 498 mg de (2*S*)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo [23-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [23-2]).

(3) A una solución obtenida disolviendo 377 mg del compuesto [23-2] y 147 mg de piridina en 7,5 ml de cloroformo se le añadieron 673 mg de peryodinano de Dess-Martin a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica obtenida se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico y salmuera saturada, secuencialmente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: de 100/0 a 60/40 de hexano/acetato de etilo), obteniendo 346 mg de (2*S*)-2-formil-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo [23-3] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [23-3]).

(4) Se disolvieron 423 mg del compuesto [1-1] y 508 mg de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en 22 ml de tetrahidrofurano, la temperatura de la solución se mantuvo a -78°C y después se añadieron 1,09 ml de *n*-butillitio (solución 2,66 M en hexano). Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora para obtener la suspensión blanca resultante, se añadieron 2,2 ml de una solución en tetrahidrofurano preparada disolviendo 384 mg del compuesto [23-3] y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo (2*S*)-2-[(4-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}fenil)(hidroxi)metil]-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo [23-4]. El compuesto [23-4] obtenido era una mezcla de dos isómeros, que después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = de 100/0 a 40/60), obteniendo 199 mg de un compuesto de baja polaridad (compuesto que eluyó primero en las condiciones anteriores) [23-4a] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [23-4a]) y 117 mg de un compuesto de alta polaridad (compuesto que eluyó después en las condiciones anteriores) [23-4b] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [23-

4b)). Aquí, el compuesto [23-4a] es un precursor de un compuesto [23], y el compuesto [23-4b] es un precursor de un compuesto [24] como se describe a continuación.

(5) Se obtuvieron 23,3 mg del compuesto [23] en forma de un sólido blanco a partir de 38 mg del compuesto [12-1] y 57,5 mg del compuesto [23-4a] de acuerdo con los procedimientos de los EJEMPLOS 17, y 18-(2) a (4).

Los datos espectrales del compuesto [23] se muestran a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,70-9,62 (m, 1H 1/5), 8,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H 4/5), 8,92 (s, 1H 1/5), 8,88 (s, 1H 4/5), 8,57 (s, 1H 1/5), 8,52 (s, 1H 4/5), 7,36-7,28 (m, 4H), 6,96-6,88 (m, 1H+1H 1/5), 6,71-6,68 (m, 1H 4/5), 5,38-5,27 (m, 1H 1/5), 5,15-5,13 (m, 1H 4/5), 4,39 (s, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,59-2,45 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,31-1,26 (m, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 5H)

masa: 508 ($\text{M}+1$) $^+$.

(6) Se obtuvieron 10,6 mg del compuesto del título [24] en forma de un sólido blanco a partir de 38 mg del compuesto [12-1] y 57,5 mg del compuesto [23-4b] de acuerdo con los procedimientos de los EJEMPLOS 17, y 18-(2) a (4).

Los datos espectrales del compuesto [24] se muestran a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,63-9,56 (m, 1H 1/5), 8,97 (s, 1H 1/5), 8,90 (s, 1H 4/5), 8,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H 4/5), 8,58 (s, 1H 1/5), 8,53 (s, 1H 4/5), 7,44-7,28 (m, 4H), 6,93-6,85 (m, 1H+1H 1/5), 6,68-6,64 (m, 1H 4/5), 6,04-6,02 (m, 1H 4/5), 5,85-5,80 (m, 1H 1/5), 5,40-5,28 (m, 1H 1/5), 5,14-5,11 (m, 1H 4/5), 4,43 (s, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,62-2,49 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,78-1,50 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,38-1,25 (m, 1H), 1,15-1,12 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 5H)

masa: 508 ($\text{M}+1$) $^+$.

EJEMPLOS 25 y 26

Síntesis de 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[(*R*)-[(2*R*)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il](hidroxi)metil]fenil}etil)amino]pirimidina-5-carbonitrilo [25] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [25]) y 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[(*S*)-[(2*R*)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il](hidroxi)metil]fenil}etil)amino]pirimidina-5-carbonitrilo [26] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [26]) (aquí, el compuesto [25] y el compuesto [26] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 12)

(1) Se obtuvo (2*R*)-2-[(4-{(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}fenil)(hidroxi)metil]-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo [25-1] a partir de 1 g de H- α -Me-D-Pro-OH (disponible en el mercado en Chem-Impex International Inc.) de acuerdo con los procedimientos de los EJEMPLOS 23 y 24-(1) a (4). El compuesto [25-1] obtenido era una mezcla de dos isómeros, y se obtuvieron 195 mg de [25-1a] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [25-1a]) y 134 mg de [25-1b] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [25-1b]) en las condiciones de purificación descritas en los EJEMPLOS 23 y 24-(4). En los EJEMPLOS, el compuesto de baja polaridad (compuesto que eluyó primero en las

condiciones anteriores) es un compuesto [25-1a], y el compuesto de alta polaridad (compuesto que eluyó después en las condiciones anteriores) es un compuesto [25-1b].

(2) Se obtuvieron 140 mg de ((1*S*)-1-{4-[(*R*)-[(2*R*)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il](hidroxi)metil]fenil}etil)carbamato de *tert*-butilo [25-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [25-2]) a partir de 193 mg del compuesto [25-1a] de acuerdo con los procedimientos de los EJEMPLOS 19 y 20-(1).

(3) Se obtuvieron 21,4 mg del compuesto del título [25] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [25]) en forma de un sólido amarillo pálido a partir de 45,6 mg del compuesto [12-1] y 49 mg del compuesto [25-2] de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 1-(7).

Los datos espectrales del compuesto [25] se muestran a continuación.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,63-9,55 (m, 1H 1/5), 8,97 (s, 1H 1/5), 8,89 (s, 1H 4/5), 8,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H 4/5), 8,58 (s, 1H 1/5), 8,53 (s, 1H 4/5), 7,37-7,29 (m, 4H), 6,93-6,84 (m, 1H+1H 1/5), 6,68-6,65 (m, 1H 4/5), 6,02-6,00 (m, 1H 4/5), 5,84-5,77 (m, 1H 1/5), 5,38-5,26 (m, 1H 1/5), 5,13-5,09 (m, 1H 4/5), 4,67-4,50 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 5H)

masa: 508 (M+1)⁺.

(4) La configuración absoluta del compuesto del título [25] se determinó mediante el siguiente procedimiento. A 9,2 mg del compuesto [25-1a] se le añadió 1 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, obteniendo 6,1 mg de ((1*S*)-1-{4-[(1*R*,7*aR*)-7*a*-metil-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-1-il]fenil}etil)carbamato de *tert*-butilo [25-4] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [25-4]). Por medición NOE (Efecto Nuclear Overhauser) del compuesto [25-4], se determinaron las configuraciones absolutas del compuesto [25-4] y el compuesto del título [25].

(5) Se obtuvieron 15,7 mg del compuesto del título [26] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [26]) en forma de un sólido amarillo pálido a partir de 45,6 mg del compuesto [12-1] y 132 mg del compuesto [25-1b] de acuerdo con los procedimientos de los EJEMPLOS 25 y 26-(2) y (3).

Los datos espectrales del compuesto [26] se muestran a continuación.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,63-9,55 (m, 1H 1/5), 8,97-8,90 (m, 1H+1H 4/5), 8,58 (s, 1H 1/5), 8,53 (s, 1H 4/5), 7,43-7,32 (m, 4H), 6,93-6,85 (m, 1H+1H 1/5), 6,66-6,62 (m, 1H 4/5), 6,04-6,03 (m, 1H 4/5), 5,85-5,78 (m, 1H 1/5), 5,38-5,28 (m, 1H 1/5), 5,16-5,13 (m, 1H 4/5), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,63-2,49 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,85-1,50 (m, 2H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,16-1,14 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 5H)

masa: 508 (M+1)⁺.

(6) La configuración absoluta del compuesto del título [26] se determinó mediante el siguiente procedimiento. Se obtuvieron 11,6 mg de *terc*-butil ((1*S*)-1-{4-[(1*S*,7*aR*)-7*a*-metil-3-oxotetrahydro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-1-il]fenil}etil)carbamato [25-6] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [25-6]) a partir de 30 mg del compuesto [25-1*b*] de acuerdo con los procedimientos de los EJEMPLOS 65 y 66-(4). Por medición NOE (Efecto Nuclear Overhauser) del compuesto [25-6], se determinaron las configuraciones absolutas del compuesto [25-6] y el compuesto del título [26].

EJEMPLO 27

Síntesis de (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil]etanol [27] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [27])

(1) Una mezcla de 18,9 g de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (disponible en el mercado de Fluorochem Co. Ltd), 42,9 g de *cis*-1-etoxi-2-tri-*n*-butilestaniletileno (sintetizado por el procedimiento que se describe en J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 7365), 3,97 g de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y 380 ml de acetonitrilo se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 113 ml de agua y 53 g de fluoruro potásico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los materiales insolubles se filtraron a través de Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, secuencialmente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = de 100/0 a 40/60), obteniendo 14,0 g de 2-cloro-4-[(*Z*)-2-etoxivinil]-5-fluoropirimidina [27-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [27-1]) en forma de un sólido amarillo.

(2) Se disolvieron 25,2 g del compuesto [27-1] en un disolvente mixto de 320 ml de 1,4-dioxano y 32 ml de agua. Después, se añadieron 22,2 g de imida del ácido *N*-bromosuccínico en condiciones de refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadieron 16,0 g de 2-amino-3-cloropiridina y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió a una solución saturada de carbonato ácido sódico y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo y metanol (proporción de mezcla: 9/1). La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida, obteniendo 20,0 g de 8-cloro-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina [27-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [27-2]) en forma de un sólido amarillo.

(3) Se disolvieron 15,8 g del compuesto [2-5] en 50 ml de cloroformo, se añadieron 45 ml de ácido trifluoroacético en condiciones de refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido

se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = de 100/0 a 90/10), obteniendo 10,7 g de (1*S*)-1-{4-[(1*S*)-1-aminoetil]fenil}-2-(*terc*-butilamino)etanol [27-3] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [27-3]) en forma de un sólido blanco.

(4) Una mezcla de 3,00 g del compuesto [27-2], 3,01 g del compuesto [27-3], 1,12 g de carbonato sódico y 10 ml de *N*-metil-2-pirrolidinona se agitó a 170°C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo y acetato de etilo (proporción de mezcla: 1/10). La fase orgánica obtenida se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = de 100/0 a 98/2). La solución obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y solidificó, obteniendo 3,79 g del compuesto del título [27] en forma de un sólido amarillo pálido.

Los datos espectrales del compuesto [27] se muestran a continuación.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (s a, 1H), 8,41 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 5H), 6,68 (s a, 1H), 5,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,03 (quint., *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 9,0 Hz, 3,7 Hz, 1H), 2,87 (dd, 12,0 Hz, 3,7 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 12,0 Hz, 9,0 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H)

masa: 483 (M+1)⁺.

EJEMPLO 28

Síntesis de (1*S*)-1-[4-((1*S*)-1-{[4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil]-2-[(1-metilciclopentil)amino]etanol [28] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [28])

(1) Una mezcla de 500 mg del compuesto [2-4], 639 mg de monoclóridato de 1-metilciclopentilamina (sintetizado por el procedimiento que se describe en J. Med. Chem., 2006, 49, 3068), 613 mg de *N,N*-diisopropiletilamina, 5 ml de etanol y 5 ml de agua se calentó a reflujo durante una noche. La solución de reacción se concentró. Al residuo obtenido se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = de 100/0 a 95/5), obteniendo 365 mg de [(1*S*)-1-(4-{(1*S*)-1-hidroxi-2-[(1-metilciclopentil)amino]etil}fenil)etil]carbamato de *terc*-butilo [28-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [28-1]) en forma de un sólido blanco.

(2) Se obtuvieron 25,9 mg del compuesto del título [28] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [28]) en forma de un sólido amarillo pálido a partir de 45 mg del compuesto [27-2] y 150 mg del compuesto [28-1] de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 27-(3) y (4).

Los datos espectrales del compuesto [28] se muestran a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,21 (a, 1H), 8,41 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 6,68 (s a, 1H), 5,54 (s a, 1H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,58 (dd, $J = 3,9$ Hz, 9,3 Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 3,9$ Hz, 12,2 Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 9,3$ Hz, 12,2 Hz, 1H), 1,65-1,52 (m, 6H), 1,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 1H), 1,12 (s, 3H)

masa: 509, 511 ($\text{M}+1$)⁺.

EJEMPLO 29

Síntesis de (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{[4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2-il]amino}etil)fenil]etanol [29] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [29])

(1) Se obtuvieron 23,1 mg de 3-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridina [29-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [29-1]) a partir de 139 mg de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (disponible en el mercado de Aldrich Corporation) y 50,2 mg de 3-ciclopropilpiridina-2-amina (sintetizada por el procedimiento que se describe en la pág. 142 de la Publicación Internacional de WO 2006/025567) de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 27-(1) y (2).

(2) Se obtuvieron 10,9 mg del compuesto del título [29] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [29]) en forma de un sólido blanco a partir de 53 mg del compuesto [27-3] y 21,3 mg del compuesto [29-1] de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 27-(4).

Los datos espectrales del compuesto [29] se muestran a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,77 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,38 (s, 4H), 6,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,54 (s a, 1H), 5,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,11 (quint., $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 9,0$ Hz, 3,7 Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 11,7$ Hz, 3,4 Hz, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,92-0,82 (m, 2H)

masa: 485 ($\text{M}+1$)⁺.

EJEMPLO 30

Síntesis de (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{[4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil]etanol [30] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [30])

(1) Se obtuvieron 13,4 g de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridina [30-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [30-1]) a partir de 11,5 g de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (disponible en el mercado de Fluorochem Co. Ltd.) y 9,21 g de 3-ciclopropilpiridina-2-amina (sintetizada por el procedimiento que se describe en la pág. 142 de la Publicación Internacional de WO 2006/025567) de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 27-(1) y (2).

(2) Se obtuvieron 673 mg del compuesto del título [30] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [30]) en forma de un sólido naranja a partir de 1,17 g del compuesto [27-3] y 1,1 g del compuesto [30-1] de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 27-(4).

Los datos espectrales del compuesto [30] se muestran a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,20 (s a, 1H), 8,41 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,39 (c, 4H), 6,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,44 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,06 (quint., $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 8,8$ Hz, 3,4 Hz, 1H), 2,85 (dd, 12,0 Hz, 3,7 Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 11,7$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,06 (s, 9H), 0,87 (m, 2H)

masa: 489 ($\text{M}+1$)⁺.

EJEMPLO 31

Síntesis de (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-{4-[(1*S*)-1-({5-fluoro-4-[8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)etil]fenil}etanol [31] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [31])

(1) Se obtuvieron 143 mg de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina [31-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [31-1]) a partir de 113 mg de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (disponible en el mercado de Fluorochem Co. Ltd) y 104 mg de 3-trifluorometilpiridina-2-amina (sintetizada por el procedimiento que se describe en la pág. 81 de la Publicación Internacional de WO 2006/025567) de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 27-(1) y (2).

(2) Se obtuvieron 30,6 mg del compuesto del título [31] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [31]) en forma de un sólido amarillo pálido a partir de 45,6 mg del compuesto [27-3] y 47 mg del compuesto [31-1] de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 27-(4).

Los datos espectrales del compuesto [31] se muestran a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,55-9,25 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 6,85-6,73 (m, 1H), 5,55-5,53 (m, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 2,87 (dd, 12,0 Hz, 3,7 Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 12,0$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,07 (s, 9H)

masa: 517 ($\text{M}+1$)⁺.

EJEMPLO 32

Síntesis de (*R*)-[4-((1*S*)-1-{[4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil][(2*R*)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]metanol [32] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [32])

Se obtuvieron 15,6 mg del compuesto del título [32] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [32]) en forma de un sólido amarillo a partir de 34,2 mg del compuesto [25-4] y 30 mg del compuesto [27-2] de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 27-(3) y (4).

Los datos espectrales del compuesto [32] se muestran a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,27-9,05 (m, 1H), 8,39 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,78-6,70 (m, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,52-2,46

(m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,75-1,53 (m, 2H), 1,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,25-1,21 (m, 1H), 0,86 (s, 3H)

masa: 495, 497 (M+1)⁺.

EJEMPLO 33

Síntesis de [4-((1*S*)-1-{[4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil][(2*S*)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]metanol [33] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [33])

(1) Se obtuvieron 1,69 g de ((1*S*)-1-{4-[(2*S*)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il](hidroximetil)fenil}etil)carbamato de *tert*-butilo [33-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [33-1]) a partir de 2,55 g del compuesto [23-4a] de acuerdo con los procedimientos de los EJEMPLOS 19 y 20-(1).

(2) Se obtuvieron 10,5 mg del compuesto del título [33] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [33]) a partir de 30 mg del compuesto [33-1] y 18,4 mg del compuesto [27-2] de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 27-(3) y (4).

Los datos espectrales del compuesto [33] se muestran a continuación.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,48-9,35 (m, 1H), 8,42 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 6,78-6,70 (m, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,85-1,71 (m, 3H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,85 (s, 3H)

masa: 495, 497 (M+1)⁺.

EJEMPLOS 34 y 35

Síntesis de 1-[4-((1*S*)-1-{[4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil]-2-(dimetilamino)-2-metilpropan-1-ol [34] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [34]) y [35] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [35]) (aquí, el compuesto [34] y el compuesto [35] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 14)

(1) Se disolvieron 51 g de dimetilsulfóxido en 70 ml de diclorometano y la temperatura de la solución se mantuvo a -78°C. Después, se añadieron 160 ml de una solución en diclorometano en la que se disolvieron 59,1 g de dicloruro de oxalilo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después de esto se añadieron 120 ml de una solución en diclorometano en la que se disolvieron 18,2 g de 2-(dimetilamino)-2-metilpropan-1-ol. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, se añadieron 107 g de trietilamina y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico y salmuera saturada, secuencialmente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se

purificó por destilación a presión reducida, obteniendo 11,1 g de 2-(dimetilamino)-2-metilpropanal [34-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [34-1]).

(2) Se obtuvieron 12,8 g de ((1*S*)-1-{4-[2-(dimetilamino)-1-hidroxi-2-metilpropil]fenil}etil)carbamato de *terc*-butilo [34-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [34-2]) a partir de 24,1 g del compuesto [1-1] y 11,1 g del compuesto [34-1] de acuerdo con los procedimientos de los EJEMPLOS 23 y 24-(4).

(3) Se obtuvieron 2,31 g de una mezcla de los compuestos del título [34] y [35] a partir de 6,24 g del compuesto [34-2] y 2,34 g del compuesto [27-2] de acuerdo con los procedimientos de los EJEMPLOS 27-(3) y (4).

(4) Se separaron 70,2 mg de una mezcla de los compuestos [34] y [35] en Chiralcel AD-H.

Las condiciones para la separación óptica son las siguientes.

Columna: Chiralcel AD-H (Chiralcel AD-H, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), diámetro de 20 mm, y longitud de 250 mm

Eluyente: Hexano/2-propanol/dietilamina = 75/25/0,1

Caudal: 12 ml/min

La solución obtenida se concentró a presión reducida, obteniendo 22,5 mg del compuesto del título [34] (TA = 11,5 minutos) y 21 mg del compuesto del título [35] (TA = 22,3 minutos).

Los datos espectrales del compuesto [34] se muestran a continuación.

¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 5H), 7,21-7,05 (m, 1H), 5,12-5,01 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,13 (s, 3H)

masa: 483, 485 (M+1)⁺

Los datos espectrales del compuesto [35] se muestran a continuación.

¹H RMN ((CD₃OD) δ: 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 5H), 7,19-7,04 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H)

masa: 483, 485 (M+1)⁺

EJEMPLOS 36 y 37

Síntesis de [4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil](1-isopropilazetidin-3-il) metanol [36] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [36]) y [37] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [37]) (aquí, el compuesto [36] y el compuesto [37] son diastereómeros. Por favor, véase la Tabla 15)

(1) Se obtuvieron 9,94 g de [(1*S*)-1-(4-{[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]carbonil}fenil)etil]carbamato de *terc*-butilo [36-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [36-1]) a

partir de ácido 1-benzhidrilazetidina-3-carboxílico de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 1-(1) y (2).

(2) Se disolvieron 9,94 g del compuesto [36-1] en 100 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de metanol, se añadieron 799 mg de borohidruro sódico a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = de 100/0 a 30/70), obteniendo 632 mg de ((1S)-1-{4-[[1-(difenilmetil)azetidin-3-il](hidroxi)metil]fenil}etil)carbamato de *terc*-butilo [36-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [36-2]).

(3) Se obtuvieron 6,26 g de ((1S)-1-{4-[hidroxi(1-isopropilazetidina 3-il)metil]fenil}etil)carbamato de *terc*-butilo [36-3] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [36-3]) a partir de 9,79 g del compuesto [36-2] de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 11-(3) y (4).

(4) Se obtuvieron 135 mg de una mezcla de los compuestos del título [36] y [37] a partir de 720 mg del compuesto [36-3] y 200 mg del compuesto [27-2] de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 27-(3) y (4).

(5) Se separaron 130 mg de la mezcla de los compuestos [36] y [37] en Chiralcel AD-H. Las condiciones para la separación óptica son las siguientes.

Columna: Chiralcel AD-H (Chiralcel AD-H, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), diámetro de 20 mm, y longitud de 250 mm

Eluyente: Hexano/etanol/dietilamina = 70/30/1

Caudal: 12 ml/min

La solución obtenida se concentró a presión reducida, obteniendo 36 mg del compuesto del título [36] (TA = 11,4 minutos) y 63 mg del compuesto del título [37] (TA = 21,8 minutos).

Los datos espectrales del compuesto [36] se muestran a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,90 (a, 1H), 8,22-8,16 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 4H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,60 (s a, 1H), 5,58 (s a, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H)

masa: 495, 497 ($\text{M}+1$) $^+$.

Los datos espectrales del compuesto [37] se muestran a continuación.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,99 (a, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 4H), 7,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,57 (a, 1H), 5,61 (a, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,87 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,14-3,10 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,27 (quint., $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H)

masa: 495, 497 ($\text{M}+1$) $^+$.

EJEMPLO 38

Síntesis de (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-{4-[(1*S*)-1-({4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)etil]fenil}etanol [38] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [38])

(1) Se obtuvieron 180 mg de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-carbaldehído [38-1] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [38-1]) a partir de 568 mg de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (disponible en el mercado de Fluorochem Co. Ltd) y 415 mg de 2-aminonicotinaldehído (disponible en el mercado de Aldrich Corporation) de acuerdo con los procedimientos del EJEMPLO 27-(1) y (2).

(2) Se obtuvieron 97 mg de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina [38-2] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [38-2]) a partir de 180 mg del compuesto [38-1] de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 4-(2).

(3) Se obtuvieron 12,9 mg del compuesto del título [38] (en lo sucesivo, denominado el compuesto [38]) a partir de 33,5 mg del compuesto [27-3] y 30 mg del compuesto [38-2] de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 27-(4).

Los datos espectrales del compuesto [38] se muestran a continuación.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,36 (s a, 1H), 8,43-8,40 (m, 1H 4/5), 8,25-8,22 (m, 1H 4/5), 7,97-7,93 (m, 1H 1/5+1H 1/5), 7,63-7,58 (m, 1H 4/5), 7,50-7,37 (m, 4H+1H 1/5+1H 1/5), 7,32 (t, *J* = 55,1 Hz, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H 4/5), 5,57-5,51 (m, 1H 4/5), 5,06-5,00 (m, 1H 4/5), 4,67-4,57 (m, 1H 4/5+1H 1/5+1H 1/5), 4,32-4,26 (m, 1H 1/5), 2,98-2,91 (m, 1H 1/5), 2,90-2,84 (m, 1H 4/5), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 3H), 1,12-1,10 (m, 9H 1/5), 1,09-1,06 (m, 9H 4/5)

masa: 499 (M+1)⁺.

REFERENCIA 1

Síntesis de [(1*S*)-1-(4-formilfenil)etil]carbamato de *terc*-butilo [39]

Se disolvieron 5 g del compuesto [1-1] en 100 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a -78°C. Después, se añadieron 31,2 ml de *n*-butillitio (solución 1,6 M en hexano) y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A la suspensión blanca producida se le añadieron 774 µl de *N,N*-dimetilformamida, que se agitó durante 5 horas mientras se calentaba de nuevo gradualmente a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 50/50), obteniendo 514 mg de [(1*S*)-1-(4-formilfenil)etil]carbamato de *terc*-butilo [39] en forma de un producto amorfo amarillo pálido.

REFERENCIA 2

Síntesis de 4-[(4-{(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil} fenil)(hidroxi)metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo [40]

Se disolvieron 267 mg del compuesto [42] (Véase la REFERENCIA 4) en un disolvente mixto de 10 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de metanol, después se añadieron 22 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua, que se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 30/70), obteniendo 256 mg de 4-[(4-{(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil} fenil)(hidroxi)metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo [40].

REFERENCIA 3

Síntesis de (2*R*)-2-[(4-{(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil} fenil)(hidroxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo [41]

Se obtuvieron 337 mg de (2*R*)-2-[(4-{(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil} fenil)(hidroxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo [41] a partir de 1,06 g de (2*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem., 2003,11, 3153-3164) y 1,14 g del compuesto [1-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2-(1).

REFERENCIA 4

Síntesis de 4-(4-{(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil} benzoil)piperidina-1-carboxilato de bencilo [42]

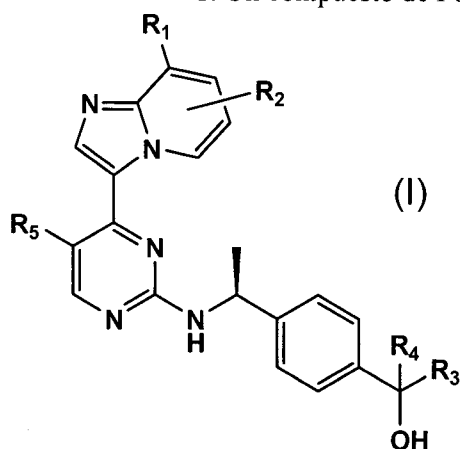
Se obtuvieron 1,26 g de 4-(4-{(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil} benzoil)piperidina-1-carboxilato de bencilo [42] a partir de 2,39 g de 4-(*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de bencilo y 2,13 g del compuesto [1-1] de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2-(1).

Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor contra PLK1 y a la proliferación celular, y por lo tanto se espera que sirva como un agente antitumoral útil en el campo de la medicina.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula [I]:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde:

cada uno de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior que tiene de uno a dos átomos de carbono, que puede estar sustituido con de uno a tres átomos de flúor; o un grupo ciclopropilo;

uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R_3 y R_4 es:

a) un grupo alquilo inferior sustituido con NR_aR_b , donde cada uno de R_a y R_b , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo bencilo, o un grupo cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, donde el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 3):

1) un grupo alquilo inferior;

2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y el grupo cicloalquilo puede incluir un enlace insaturado;

b) un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros seleccionado entre un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, y un grupo piperazino;

c) un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros seleccionado entre un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, y un grupo piperazino,

d) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado entre un grupo pirrolo, un grupo imidazolo, un grupo pirazolo, un grupo piridilo, un grupo pirazino, y un grupo pirimidino; o

e) un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado entre un grupo pirrolo, un grupo imidazolo, un grupo pirazolo, un grupo piridilo, un grupo pirazino, y un grupo pirimidino, donde cada uno del grupo heterocíclico alifático y

el grupo heterocíclico aromático pueden estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 4):

- 1) un grupo alquilo inferior;
- 2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >;
- 3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

4) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >;

R_5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior; y

El <Grupo de Sustituyentes β > es como se define a continuación:

<Grupo de Sustituyentes β >: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo imino, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior, un grupo alcóxicarbonilamino inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcanoiloxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo carboxilo, y un grupo bencilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde R_5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo metilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde R_1 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 ó 2 átomo(s) de carbono, que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; un grupo ciclopropilo; o un átomo de cloro, y R_2 es un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde el <Grupo de Sustituyentes β > es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilsulfonilo inferior, y un grupo alcoxi inferior.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde:

uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R_3 y R_4 es:

a) un grupo alquilo inferior sustituido con NR_aR_b , donde cada uno de R_a y R_b , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo cicloalquilo que tiene de cinco a seis átomos de carbono, donde el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 3):

- 1) un grupo alquilo inferior;
- 2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >; o

b) un grupo heterocíclico alifático de 4 ó 6 miembros seleccionado entre un grupo azetidino, un grupo pirrolidino y un grupo piperidino, donde el grupo heterocíclico alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes 1) a 3):

1) un grupo alquilo inferior;

2) un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de Sustituyentes β >; y

3) un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de Sustituyentes β >.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde:

R_1 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 ó 2 átomo(s) de carbono, que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; un grupo ciclopropilo; o un átomo de halógeno;

R_2 es un átomo de hidrógeno;

uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R_3 y R_4 es un grupo aminoalquilo inferior (donde dicho grupo alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono) que está *N*-sustituido o *N,N*-di-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo piperidino que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo pirrolidino que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo azetidino que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; o un grupo cicloalquilo que tiene de cinco a seis átomos de carbono, donde cada uno del grupo piperidino, el grupo pirrolidino, y el grupo azetidino puede estar independiente y adicionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono, y el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; y

R_5 es un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo metilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde:

R_1 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, o un átomo de cloro;

R_2 es un átomo de hidrógeno;

uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno, mientras que el otro de R_3 y R_4 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono que está sustituido con un grupo dimetilamino, un grupo isopropilamino, un grupo 1,1-dimetilpropilamino, o un grupo *t*-butilamino; un grupo piperidino que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5

átomo(s) de carbono; un grupo pirrolidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; un grupo azetidinilo que está *N*-sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono; o un grupo ciclopentilo que puede estar sustituido con un grupo metilo o un grupo hidroximetilo, donde cada uno del grupo piperidinilo, el grupo pirrolidinilo, y el grupo azetidinilo puede estar independiente y adicionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomo(s) de carbono; y

R_5 es un grupo ciano, un átomo de flúor, o un grupo metilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

- (a) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (b) 4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (c) 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (d) 4-(8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[hidroxi(1-metilpiperidin-3-il)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (e) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (f) 2-(((1*S*)-1-{4-[2-(*tert*-butilamino)-1-hidroxietil]fenil}etil)amino)-4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo;
- (g) 4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-2-(((1*S*)-1-{4-[(1,2-dimetilpirrolidin-2-il)(hidroxi)metil]fenil}etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (h) (1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil]etanol;
- (i) (1*S*)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil]-2-[(1-metilciclopentil)amino]etanol;
- (j) (1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2-il]amino}etil)fenil]etanol;
- (k) (1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil]etanol;
- (l) (1*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-{4-[(1*S*)-1-(5-fluoro-4-[8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]pirimidin-2-il]amino)etil]fenil}etanol;
- (m) [4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil](1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metanol;
- (n) 1-[4-((1*S*)-1-{4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil]-2-(dimetilamino)-2-metilpropan-1-ol;

(o) [4-((1*S*)-1-{[4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}etil)fenil](1-isopropilazetidin-3-il)metanol; o

(p) (1*S*)-2-(*terc*-butilamino)-1-{4-[(1*S*)-1-{[4-[8-(difluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino}etil]fenil}etanol,

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

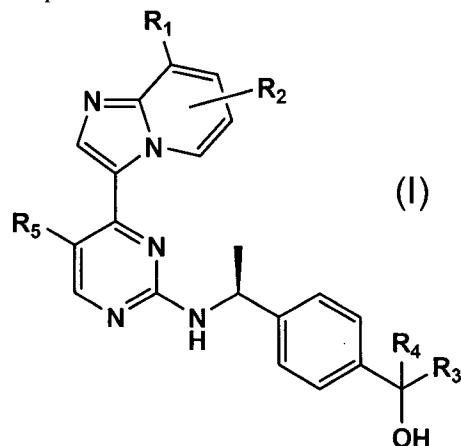
9. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

10. Un inhibidor de PLK1 que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

11. Un agente antitumoral que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula [I]:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde cada uno de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido, o un grupo ciclopropilo; cada uno de R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido con NR_aR_b , un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros; y R_5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior.

PCT/JP2007/075224

BY0220YS Seqlist.txt

SEQUENCE LISTING

<110> Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> NOVEL AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS PLK1 INHIBITORS

<130> BY0220YS

<150> JP2006-356575

<151> 2006-12-28

<150> JP2007-265783

<151> 2007-10-11

<160> 1

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Completely Synthetic Amino Acid Sequence

<400> 1

Arg Arg Arg Asp Glu Leu Met Glu Ala Ser Phe Ala Asp Gln Glu Ala Lys Val
1 5 10 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s)

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(72) Inventor(es) **HASHIHAYATA, Takashi; KAWAMURA, Mikako; MITSUYA, Morihiro; y SATOH, Yoshiyuki**

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		2006-356575		28/12/2006		JP
		2007-265783		11/10/2007		JP

(85) Fecha inicio fase nacional: **09-05-09**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **20 - 12 - 07**

No. de solicitud **PCT/JP07/075224**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **10 - 07 - 08** (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2008/081910 A1**

(54) Título: **NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PLK1**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.**(72) Inventor(es): **HASHIHAYATA, Takashi; KAWAMURA, Mikako; MITSUYA, Morihiro; y SATOH, Yoshiyuki**(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	2006-356575	28/12/2006	JP
	2007-265783	11/10/2007	JP

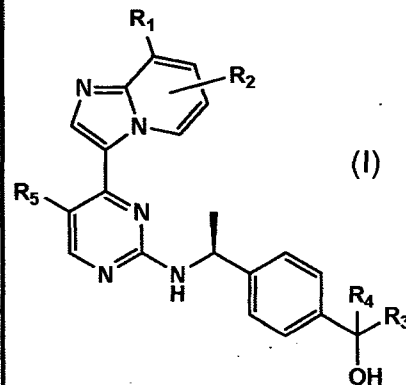
(85) Fecha límite inicio fase nacional: **06-06-09**

(87) Publicación internacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la sol. PCT

Fecha: **10 - 07 - 08**Fecha de presentación de la solicitud: **20 - 12 - 07**No. Publicación: **WO2008/ 081910 A1**No. de solicitud **PCT/ JP07/075224**(54) Título: **NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PLK1**

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula [I]; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde cada uno de R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido, o un grupo ciclopropilo; cada uno de R₃ y R₄, que pueden ser iguales o



CONTINUA AL RESPALDO

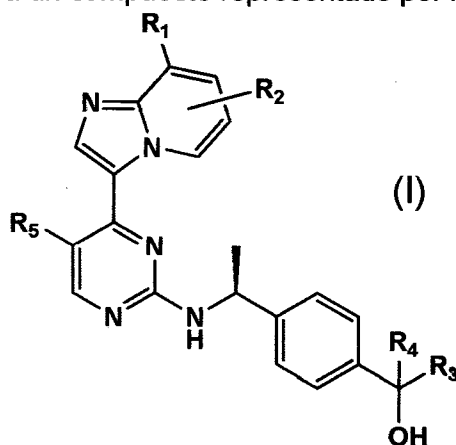
diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido con NR_aR_b , un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros; y R_5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:			
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) HASHIHAYATA, Takashi; KAWAMURA, Mikako; MITSUYA, Morihiro; y SATOH, Yoshiyuki			
	2006-356575	28/12/06	JP				
	2007-265783	11/10/07	JP				
				(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS			
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06-06-09				(87) Publicación Internacional			
				Fecha: Fecha (dd/mm/aa)			
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20 - 12 - 07 No. de solicitud PCT/ JP07/075224				10 - 07 - 08 N° publicación: WO 2008/ 081910 A1			
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPYRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PLK1							

Resumen:

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula [I]:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, donde cada uno de R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido, o un grupo ciclopropilo; cada uno de R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido con NR_aR_b, un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros; y R₅ es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior.

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Caja: Pci 1/107 1075224
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,712
FECHA : ABRIL 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-048000-00000-0000

Fecha: 2009-05-12 16:00:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	98547374	01/04/2009	20,716,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	
	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CO 179

Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels: (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442498 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Marlo Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Miembros ACPI - ASIFI - AIPPI

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

The Undersigned _____
citizen, adult and living in _____, in my position of
legal Representative of the company
_____ with headquarters in _____

which was initially incorporated at _____, grant
ample and sufficient power of attorney to: JAIME
EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA
DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in
Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation,
carry out in Colombia and in any other Countries all types of
errands an especial procedures for the registration and
renewal of all kinds of Product and Service trademarks,
deposits of name and commercial logotype, industrial models
and drawings, invention patents, utility models, Integrated
circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties,
agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity
certificates, renewal, modification, transfer, assignment and
expansions and to be responsible as general attorneys, for the
supervision of all matters related to industrial and intellectual
property, being empowered to present and withdraw
objections, to present appeals, to request testimonies, to
receive documents, to pay legal fees, to approve
exploitations, to agree on transactions on trademark
agreements with third parties of legal entities, to abandon
action, to substitute and to carry out all the necessary actions
before any administrative authority of the aforementioned
purposes in the event that such procedures shall be
transferred unto a judicial field, the legal representatives are
authorized to act as plaintiff or defendant before the
competent authorities, having an ample power to settle, to
submit to arbitration, to Waive, to present appeals and all
other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our
attorneys, who shall be able to exercise the functions
independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other
previous powers of attorney given by the Company
territory of the Colombian Republic.
Sincerely,

ID Card No.

issued in

Please, submit to a public deed by public notary

This Power of Attorney should be authenticated by the
filed Notarial certificate and legalized by the post or by
the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a usted Juan Pedro VALLEJO LOPEZ
mayor de edad y residente en Alcalá 35, 28010 Madrid, ES
para manifestarle que en mi condición de Representante
legal de la firma BANYU
PHARMACEUTICAL CO., LTD. domiciliada
en Kitanomaru Square, 1-13-12,
Kidankita, Chiyoda-ku, Tokyo, 1028667,
Japón, y constituida inicialmente en Japón, confiero poder
general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO
DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO
VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C.
(Colombia), para que en nuestro nombre y representación
adelanten en Colombia y en otros países toda clase de
diligencias y procedimientos especiales para el Registro y
Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de
Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña
Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención,
Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos
integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor,
Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y
sanitarios, certificados de capacidad, renovación,
modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan
como Apoderados generales todo asunto referente a la
Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para
presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar
testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales,
probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos
marcados con terceras personas o entidades jurídicas, desistir,
sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier
autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en
caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento
judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o
demandados ante los Jueces que sean competentes, con
poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir,
interponer recursos y con todas las demás facultades
especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a
nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta
o independiente e incluso sustituir el presente poder.
Atentamente,

DNI 33501382-L

Ratifico lo actuado hasta el momento por nuestros
apoderados.

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Público certifica que la firma que
antecede y dice JUAN PEDRO VALLEJO LOPEZ es
auténtica: que el firmante es Representante legal de la
firma BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD que tiene
facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y
está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de
Japón.

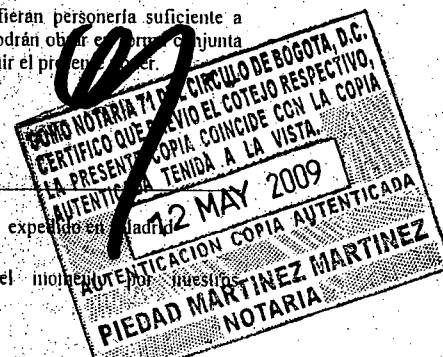
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado
los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Madrid el 05 de Febrero de 2.009

COMO NOTARIO 71 DE
ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR
QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL CON QUE HA
SIDO CONFRONTADO.

FEB. 24 2009

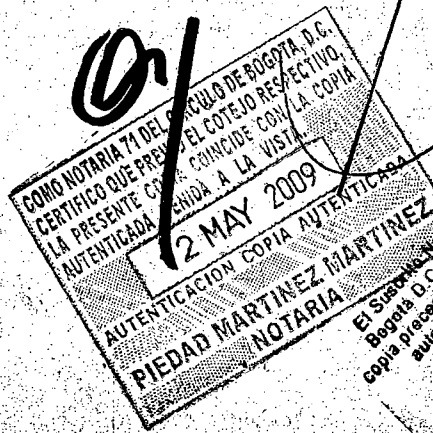
MAURICIO GARCIA-HERREROS C.
NOTARIO 71 TITULAR
BOGOTA





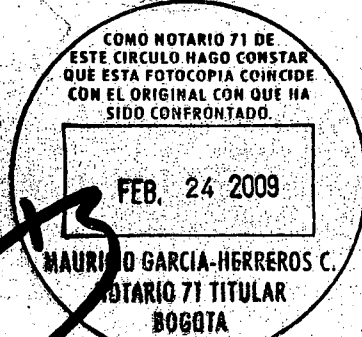
LEGITIMACIÓN.- Yo, JUAN BERNAL ESPINOSA,
Notario de Madrid, LEGITIMIMO la firma y rúbrica que ante-
cede de DON JUAN PEDRO VALLEJO LOPEZ, estampada
en mi en el documento que antecede, del que ha quedado cons-
tancia por acta autorizada por mi conforme al artículo 207 del
Reglamento Notarial el día cinco de febrero de dos mil nueve,
bajo el número 183 de orden de mi Protocolo.-----

Madrid, a cinco de febrero de dos mil nueve.-----



El Subnotario 71 del Colegio de
Bogotá D.C. hace constar que la
copia precedente coincide con la fotocopias
autenticada de que fue tomada

19 MAR 2009
MAURICIO GARCIA-HERREROS C.
NOTARIO 71 TITULAR





El presente folio es el agregado al documento en el que figura la firma de
D./D^a Juan Bernal Espinosa de
fecha 5-Febrero-2009



Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: España

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Juan Bernal Espinosa

3. Actuando en calidad de NOTARIO

4. Se halla sellado / timbrado con el de su Notaría

CERTIFICADO

5. En Madrid 6. El 10 FEB. 2009

7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.

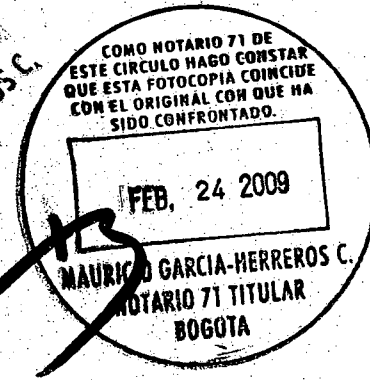
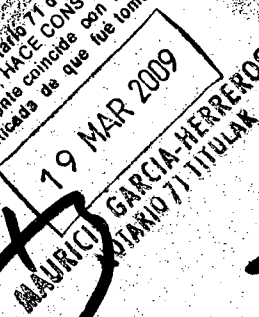
8. Con el número 08165

9. Sello / timbre: 10. Firma

Don Fernando Pérez Alcalá del Olmo
Firma delegada del Decano



Suscrito Notario 71 del Circulo de Bogotá D.C. HACE CONSTAR que la copia precedente coincide con la fotocopia autenticada de que fue tomada





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

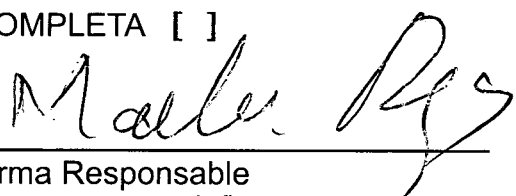
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha_



No. 09-048000- -00000-0000

Fecha: 2009-05-12 16:00:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

rrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

182

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BANYU PHARMACEUTICAL CO, LTD.

REFERENCIA	Radicación No.	9 48000
	Solicitud internacional	PCT/JP2007/075224
	Fecha inicio fase nacional	28/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9225

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 14 AGO. 2009
adpall

183