



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 174**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/351** (2006.01) **A61K 31/335** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 17/04** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01) **C07D 239/34** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01) **C07D 309/12** (2006.01)  
**C07D 313/04** (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07745274 .6**

96 Fecha de presentación : **14.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2042171**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54

Título: **Agente terapéutico o profiláctico para la dermatitis alérgica.**

30

Prioridad: **14.06.2006 JP 2006-164520**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.07.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.07.2011**

73

Titular/es: **TORAY INDUSTRIES, Inc.**  
**1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome**  
**Chuo-ku, Tokyo, 103-8666, JP**

72

Inventor/es: **Kaino, Mie y**  
**Meguro, Hiroyuki**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 174 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico o profiláctico para la dermatitis alérgica

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un derivado de glicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en la profilaxis o en la terapia de dermatitis alérgica, así como el uso de un derivado de glicina de este tipo para la producción de un agente para el uso en la profilaxis o en la terapia de dermatitis alérgica.

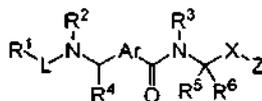
**Técnica anterior**

10 La dermatitis alérgica es una lesión eczematososa recurrente con prurito fuerte crónico. Es probable que la erupción se produzca en la cara, cuello, zona de flexión tal como codo o rodilla y, en algunos casos la erupción se exacerba al extenderse sistemáticamente. Debido al ambiente con un incremento de diversos alérgenos, al cambio en la vida alimenticia y similares, el número de pacientes que padecen dermatitis alérgica está aumentando y sus síntomas tienden a ser más graves.

15 La terapia para la dermatitis alérgica se realiza principalmente por medio de farmacoterapia, y se usan corticosteroides, inmunosupresores, antihistamínicos y similares. Aunque estos agentes pueden aliviar los síntomas o calmar la inflamación, el efecto es meramente temporal. Además, se sabe que los corticosteroides e inmunosupresores pueden provocar una enfermedad infecciosa o efectos secundarios graves.

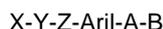
Por tanto, los agentes terapéuticos para la dermatitis alérgica que existen ahora no son completamente satisfactorios con respecto a los efectos de la misma o a la reducción de los efectos secundarios.

20 Por otro lado, la literatura de patente 1 da a conocer un uso de los compuestos representados por la fórmula descrita a continuación:



25 (en la que Ar representa fenileno sustituido o similar, L representa -S(O)<sub>2</sub>- o similar, X representa un enlace o similar, Z representa COOH o similar, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno o similar, R<sup>5</sup> representa -alqueniil C<sub>2-10</sub>-aril-NRdRe-heteroaril-(Rd, Re representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-10</sub>) o similar, R<sup>6</sup> representa hidrógeno o similar), lo que se puede considerar que es estructuralmente similar a la compuestos contenidos como un ingrediente efectivo en la presente invención, para la terapia de asma, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, y enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, los compuestos cuyo uso mencionado anteriormente se da a conocer en la publicación son estructuralmente diferentes de los compuestos en la presente invención, en la que los compuestos dados a conocer están caracterizados porque Ar en la fórmula está sustituido con una estructura aminoalquilo (R<sup>1</sup>LN(R<sup>2</sup>)CHR<sup>4</sup>-: R<sup>1</sup> representa arilo sustituido o similar). Además, el efecto terapéutico o profiláctico sobre la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención no se da a conocer en absoluto. Además, no se describen los datos prácticos que demuestran el efecto terapéutico sobre asma, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, arteriosclerosis y enfermedad inflamatoria intestinal, por lo tanto la publicación falla al dar a conocer totalmente que los compuestos realmente tienen el efecto mencionado en la misma.

35 En las reivindicaciones de las literaturas de patente 2 y 3, se describe el uso de los compuestos representados por la fórmula:



40 (en la que X representa un anillo aromático de 6 miembros que comprende dos átomos de nitrógeno o similar, Y representa -alquilen C<sub>0-6</sub>-N-alquil C<sub>1-10</sub> -alquilen C<sub>0-6</sub>- o similar, Z representa un enlace o similar, Aril representa un anillo aromático de 6 miembros, A representa -(CH<sub>2</sub>)C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (en la que n = 0-6) o similar, B representa -CH(arilo sustituido-carbonilamino)CO<sub>2</sub>H o similar), que incluye los compuestos en la presente invención, como un inhibidor de resorción ósea e inhibidor de agregación plaquetaria. Sin embargo, los compuestos en la presente invención definitivamente no están descritos en las publicaciones. El uso dado a conocer en el mismo también es totalmente diferente al de la presente invención. El efecto terapéutico o profiláctico sobre la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención no se sugiere en absoluto.

45 La literatura de patente 4, que se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, da a conocer un compuesto contenido como un ingrediente efectivo en la presente invención y el uso del mismo para terapia de enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, el efecto terapéutico o profiláctico sobre la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención no se da a conocer en absoluto.

50 Literatura de patente 1: WO 99/26923

Literatura de patente 2: WO 95/32710

Literatura de patente 3: WO 94/12181

Literatura de patente 4: WO 2006/068213

- 5 Se sometió a prueba AWD-12-128 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida) en un modelo de dermatitis alérgica en ratones, como se comunicó en Journal of Pharmacy and Pharmacology 2003, 1107-1114.

**Divulgación de la invención**

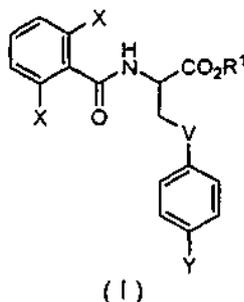
Problemas que la invención intenta resolver

- 10 En vista del hecho de que el desarrollo de un compuesto útil como un producto farmacéutico para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica está fuertemente demandado, un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico o profiláctico para la dermatitis alérgica que comprende como ingrediente efectivo un compuesto molecular bajo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sea útil como producto farmacéutico.

Medios para resolver el problema

- 15 Los presentes inventores estudiaron en profundidad hasta descubrir que los derivados de glicina representados por la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen absorbabilidad oral alta y estabilidad in vivo excelente, y son efectivos para la terapia o profilaxis de la dermatitis alérgica, hasta completar la presente invención.

- 20 Esto es, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica:



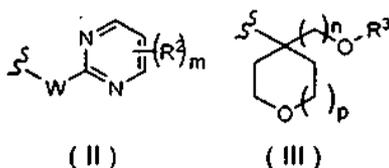
[en la que

R' representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

Los X independientemente representan flúor, cloro, bromo, yodo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 25 V representa -CH=CH- o -C≡C-;

Y representa la fórmula (II) o la fórmula (III):



(en la que

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 30 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

m representa un número entero de 0 a 3;

n representa 0 ó 1;

p representa un número entero de 0 a 2;

W representa -O- o -N(R<sup>4</sup>)-

(en la que

- 5 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, bencilo sustituido con uno o dos R<sup>5</sup>, tetrahidropiraniolo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-CH<sub>3</sub>, piridilmetil, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN, cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-metilo o tiazol-4-ilmetilo;

R<sup>5</sup> representa hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

q representa un número entero de 1 a 3))]

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también proporciona un uso del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención descrita anteriormente para la producción de un agente terapéutico o profiláctico para la dermatitis alérgica. La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento terapéutico o profiláctico para la dermatitis alérgica, que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención descrita anteriormente.

#### 15 Efectos de la invención

Los agentes para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención tienen absorbabilidad oral y estabilidad in vivo excelentes, y por lo tanto muestran efectos terapéuticos o profilácticos altos.

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 20 El término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo.

El término "alcoxi" significa un átomo de oxígeno que tiene un sustituyente alquilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

- 25 El término "alquenoilo" significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Ejemplos de alquenoilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo y pentenilo.

El término "cicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo saturado monocíclico. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilmetilo" significa un grupo metilo que tiene un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilmetilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

- 30 Como para los compuestos representados por la fórmula (I) descrita anteriormente, los modos preferidos son los siguientes:

Como "X", se prefiere flúor, cloro o metilo, y cloro o metilo se prefiere especialmente.

Como "V", se prefiere -CH=CH-, y la forma trans de -CH=CH- se prefiere especialmente.

Como "R<sup>1</sup>", se prefiere hidrógeno, metilo o terc-butilo, e hidrógeno se prefiere especialmente.

- 35 En las estructuras "Y" representadas por la fórmula (II) o (III) descritas anteriormente:

Como "W", se prefiere -N(R<sup>4</sup>)-.

Como "R<sup>2</sup>" cuando exista, se prefiere metilo, etilo o metoxi, y metilo se prefiere especialmente.

Como "R<sup>3n</sup>", se prefiere hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (por ejemplo, metilo, etilo o propilo), y metilo se prefiere especialmente.

- 40 Como "R<sup>4n</sup>", se prefiere alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o isopropilo), cianoetilo, tetrahidropiraniolo o fenilo, y metilo o isopropilo se prefiere especialmente.

Como "m", se prefiere un número entero de 0 a 2, y 0 se prefiere especialmente.

Como "n", se prefiere 0.

Como "p", se prefiere 1 ó 2, y 1 se prefiere especialmente.

La línea ondulada en las fórmulas (II) y (III) representa el resto en el compuesto, al que se une el grupo representado por la fórmula (II) o (III).

Especialmente,

(1) Los compuestos representados por la fórmula (I) en la que

- 5 V es -CH=CH-;  
 cuando Y está representado por la fórmula (II), m es 0;  
 cuando Y está representado por la fórmula (III), p es 1;

y se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Entre éstos,

(2) los compuestos representados por la fórmula (I) en la que

- 10 R<sup>1</sup> es hidrógeno;  
 Cuando Y está representado por la fórmula (II), W es -N(R<sup>4</sup>)- y R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cianoetilo, tetrahidropiraniilo o fenilo; cuando Y está representado por la fórmula (III), n es 0 y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y son más preferidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Entre éstos,

(3) los compuestos representados por la fórmula (I) en la que

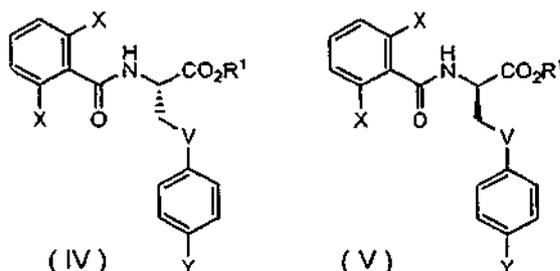
- 15 X son independientemente, cloro o metilo;  
 V es la forma trans de -CH=CH-;  
 cuando Y está representado por la fórmula (II), W es -N(R<sup>4</sup>)- y R<sup>4</sup> es metilo o isopropilo;  
 cuando Y está representado por la fórmula (III), R<sup>3</sup> es metilo,

y son más preferidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 Ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen, para grupo(s) ácido(s), tal(es) como grupo carboxílico en la fórmula, sal de amonio; sales de metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sal de aluminio; sales de cinc; sales de aminas orgánicas o similares tales como trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina y dicitclohexilamina; y sales de aminoácidos básicos tales como arginina y lisina. En los casos en los que existe un/existen grupo(s)
- 25 básico(s) en la fórmula, ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen, para el/los grupo(s) básico(s), sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido glutárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico y ácido succínico; y sales de ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido canforsulfónico.
- 30

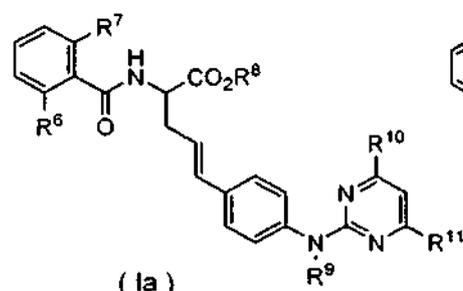
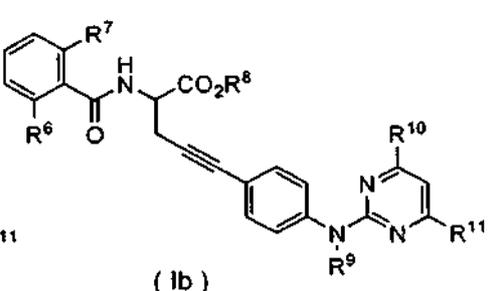
La estructura representada por la fórmula (I) incluye isómeros ópticos representados por la fórmula (IV) y (V) basados en el átomo de carbono asimétrico, la presente invención incluye estos isómeros y mezclas de los mismos. Además, en la estructura representada por la fórmula (I), en los casos en los que Y tiene un átomo de carbono asimétrico, la presente invención incluye los isómeros basados en el átomo de carbono asimétrico y mezclas de los

35



Entre los ingredientes de los agentes para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención, ingredientes preferidos incluyen compuestos representados por la fórmula (Ia) o (Ib). Ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula (Ia) o (Ib) se muestran en las tablas de 1 a 5.

Tabla 1

 ( la )		 ( lb )		R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Cl	-Cl	-H	-Me	-H	-H	-H	-H		
-Cl	-Me	-H	-Me	-H	-H	-H	-H		
-Me	-Me	-H	-Me	-H	-H	-H	-H		
-Cl	-Cl	-H	-Me	-H	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Me	-H	-Me	-H	-Me	-H	-Me		
-Me	-Me	-H	-Me	-H	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Cl	-H	-Me	-Me	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Me	-H	-Me	-Me	-Me	-H	-Me		
-Me	-Me	-H	-Me	-Me	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Cl	-H	-Et	-H	-H	-H	-H		
-Cl	-Me	-H	-Et	-H	-H	-H	-H		
-Me	-Me	-H	-Et	-H	-H	-H	-H		
-Cl	-Cl	-H	-Et	-H	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Me	-H	-Et	-H	-Me	-H	-Me		
-Me	-Me	-H	-Et	-H	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Cl	-H	-Et	-Me	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Me	-H	-Et	-Me	-Me	-H	-Me		
-Me	-Me	-H	-Et	-Me	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Cl	-H	<sup>n</sup> Pr	-H	-H	-H	-H		
-Cl	-Me	-H	<sup>n</sup> Pr	-H	-H	-H	-H		
-Me	-Me	-H	<sup>n</sup> Pr	-H	-H	-H	-H		
-Cl	-Cl	-H	<sup>n</sup> Pr	-H	-H	-Me	-Me		
-Cl	-Me	-H	<sup>n</sup> Pr	-H	-H	-Me	-Me		
-Me	-Me	-H	<sup>n</sup> Pr	-H	-H	-Me	-Me		
-Cl	-Cl	-H	<sup>n</sup> Pr	-Me	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Me	-H	<sup>n</sup> Pr	-Me	-Me	-H	-Me		
-Me	-Me	-H	<sup>n</sup> Pr	-Me	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Cl	-H	<sup>n</sup> Pr	-Me	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Me	-H	<sup>n</sup> Pr	-Me	-Me	-H	-Me		
-Me	-Me	-H	<sup>n</sup> Pr	-Me	-Me	-H	-Me		
-Cl	-Cl	-H	<sup>i</sup> Pr	-H	-H	-H	-H		
-Cl	-Me	-H	<sup>i</sup> Pr	-H	-H	-H	-H		

(continuación)

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Me	-Me	-H	-Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-Pr	-Me	-Me

Tabla 2

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Cl	-Cl	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Me	-Me	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	4-tetrahidropiraniilo	-H	-H
-Cl	-Me	-H	4-tetrahidropiraniilo	-H	-H
-Me	-Me	-H	4-tetrahidropiraniilo	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	4-tetrahidropiraniilo	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	4-tetrahidropiraniilo	-H	-Me
-Me	-Me	-H	4-tetrahidropiraniilo	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	4-tetrahidropiraniilo	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	4-tetrahidropiraniilo	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	4-tetrahidropiraniilo	-Me	-Me

(continuación)

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	-Me	-H	-H
-Me	-Me	-Me	-Me	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	-Me	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	-Me	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	-Me	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	-Et	-H	-H
-Me	-Me	-Me	-Et	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	-Et	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	-Et	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	-Et	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	-Et	-Me	-Me

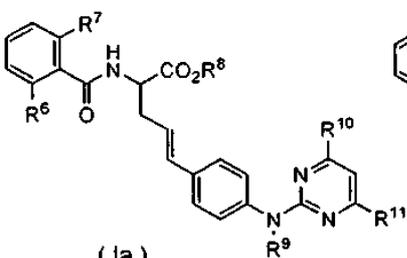
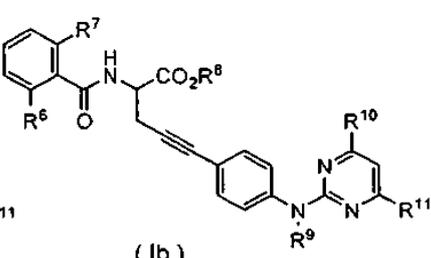
Tabla 3

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Cl	-Cl	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-H
-Me	-Me	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-Me	-Me

(continuación)

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Cl	-Me	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	- <sup>i</sup> Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	- <sup>i</sup> Pr	-H	-H
-Me	-Me	-Me	- <sup>i</sup> Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	- <sup>i</sup> Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	- <sup>i</sup> Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	- <sup>i</sup> Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	- <sup>i</sup> Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	- <sup>i</sup> Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	- <sup>i</sup> Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Me	-Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	4-tetrahidropiraniolo	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	4-tetrahidropiraniolo	-H	-H
-Me	-Me	-Me	4-tetrahidropiraniolo	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	4-tetrahidropiraniolo	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	4-tetrahidropiraniolo	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	4-tetrahidropiraniolo	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	4-tetrahidropiraniolo	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	4-tetrahidropiraniolo	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	4-tetrahidropiraniolo	-Me	-Me

Tabla 4

 ( la )		 ( lb )		R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Cl	-Cl	-Bu	-Me	-H	-H				
-Cl	-Me	-Bu	-Me	-H	-H				
-Me	-Me	-Bu	-Me	-H	-H				
-Cl	-Cl	-Bu	-Me	-H	-Me				
-Cl	-Me	-Bu	-Me	-H	-Me				
-Me	-Me	-Bu	-Me	-H	-Me				
-Cl	-Cl	-Bu	-Me	-Me	-Me				
-Cl	-Me	-Bu	-Me	-Me	-Me				
-Me	-Me	-Bu	-Me	-Me	-Me				
-Cl	-Cl	-Bu	-Et	-H	-H				
-Cl	-Me	-Bu	-Et	-H	-H				
-Me	-Me	-Bu	-Et	-H	-H				
-Cl	-Cl	-Bu	-Et	-H	-Me				
-Cl	-Me	-Bu	-Et	-H	-Me				
-Me	-Me	-Bu	-Et	-H	-Me				
-Cl	-Cl	-Bu	-Et	-Me	-Me				
-Cl	-Me	-Bu	-Et	-Me	-Me				
-Me	-Me	-Bu	-Et	-Me	-Me				
-Cl	-Cl	-Bu	- <sup>n</sup> Pr	-H	-H				
-Cl	-Me	-Bu	- <sup>n</sup> Pr	-H	-H				
-Me	-Me	-Bu	- <sup>n</sup> Pr	-H	-H				
-Cl	-Cl	-Bu	- <sup>n</sup> Pr	-H	-Me				
-Cl	-Me	-Bu	- <sup>n</sup> Pr	-H	-Me				
-Me	-Me	-Bu	- <sup>n</sup> Pr	-H	-Me				
-Cl	-Cl	-Bu	- <sup>n</sup> Pr	-Me	-Me				
-Cl	-Me	-Bu	- <sup>n</sup> Pr	-Me	-Me				
-Me	-Me	-Bu	- <sup>n</sup> Pr	-Me	-Me				
-Cl	-Cl	-Bu	- <sup>i</sup> Pr	-H	-H				
-Cl	-Me	-Bu	- <sup>i</sup> Pr	-H	-H				

(continuación)

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Me	-Me	- <sup>t</sup> Bu	- <sup>i</sup> Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	- <sup>t</sup> Bu	- <sup>i</sup> Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	- <sup>t</sup> Bu	- <sup>i</sup> Pr	-H	-Me
-Me	-Me	- <sup>t</sup> Bu	- <sup>i</sup> Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	- <sup>t</sup> Bu	- <sup>i</sup> Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	- <sup>t</sup> Bu	- <sup>i</sup> Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	- <sup>t</sup> Bu	- <sup>i</sup> Pr	-Me	-Me

Tabla 5

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Cl	-Cl	- <sup>t</sup> Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Cl	-Me	- <sup>t</sup> Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Me	-Me	- <sup>t</sup> Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Cl	-Cl	- <sup>t</sup> Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-Me
-Cl	-Me	- <sup>t</sup> Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-Me
-Me	-Me	- <sup>t</sup> Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-Me
-Cl	-Cl	- <sup>t</sup> Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-Me	-Me
-Cl	-Me	- <sup>t</sup> Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-Me	-Me
-Me	-Me	- <sup>t</sup> Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-Me	-Me
-Cl	-Cl	- <sup>t</sup> Bu	4-tetrahidropiranilo	-H	-H
-Cl	-Me	- <sup>t</sup> Bu	4-tetrahidropiranilo	-H	-H
-Me	-Me	- <sup>t</sup> Bu	4-tetrahidropiranilo	-H	-H
-Cl	-Cl	- <sup>t</sup> Bu	4-tetrahidropiranilo	-H	-Me
-Cl	-Me	- <sup>t</sup> Bu	4-tetrahidropiranilo	-H	-Me
-Me	-Me	- <sup>t</sup> Bu	4-tetrahidropiranilo	-H	-Me
-Cl	-Cl	- <sup>t</sup> Bu	4-tetrahidropiranilo	-Me	-Me
-Cl	-Me	- <sup>t</sup> Bu	4-tetrahidropiranilo	-Me	-Me
-Me	-Me	- <sup>t</sup> Bu	4-tetrahidropiranilo	-Me	-Me

5 El símbolo "<sup>t</sup>Bu" mostrado en las tablas 4 y 5 representa el grupo terc-butilo; el símbolo "<sup>n</sup>Pr" mostrado en las tablas 1, 3 y 4 representa el grupo propilo normal; y el símbolo "<sup>i</sup>Pr" mostrado en las tablas 1, 3 y 4 representa el grupo

isopropilo. Los compuestos mostrados en las tablas de 1 a 5 incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los ingredientes de los agentes para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención, ingredientes preferidos incluyen compuestos representados por la fórmula (Ic) o (Id). Ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula (Ic) o (Id) se muestran en las tablas 6 y 7.

5

Tabla 6

R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	A	B
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-H	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-H	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -	enlace

(continuación)

R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	A	B
-Cl	-Me	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	enlace
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

Tabla 7

R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	A	B
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -	enlace

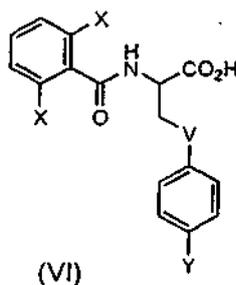
(continuación)

R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	A	B
-Me	-Me	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-tBu	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Me	-Me	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-Me	-Me	-tBu	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

5 El símbolo "-tBu" mostrado en la tabla 7 representa el grupo terc-butilo, y el símbolo "enlace" mostrado en las tablas 6 y 7 representa el enlace de valencia. Los compuestos mostrados en las tablas 6 y 7 incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que están comprendidos como un ingrediente efectivo en los agentes para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar mediante las siguientes etapas:

Conversión de los compuestos representados por la siguiente fórmula (VI):

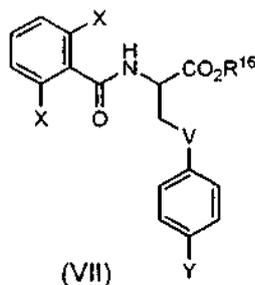


10

(en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente).

5 a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se puede lograr mediante un procedimiento convencional usando una base (base inorgánica tal como hidróxido de sodio; base orgánica tal como trietilamina; o aminoácido básico tal como lisina) o un ácido (ácido acético; ácido inorgánico tal como ácido nítrico o ácido sulfúrico; ácido orgánico tal como ácido acético o ácido maleico; ácido sulfónico orgánico tal como ácido p-toluensulfónico; aminoácido ácido tal como ácido aspártico).

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden obtener convirtiendo el grupo carboxilo esterificado  $\text{CO}_2\text{R}^{16}$  de un compuesto de la fórmula (VII):



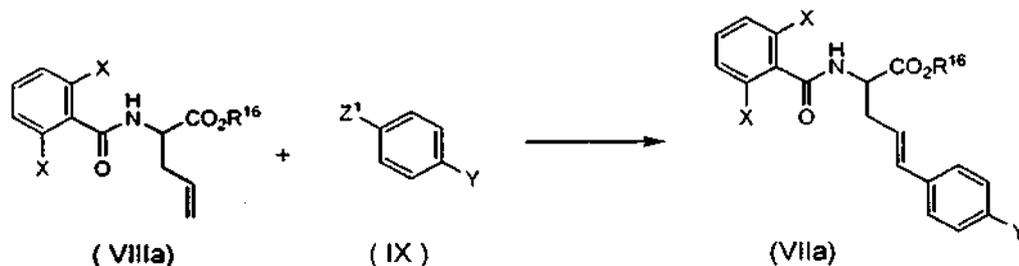
10 [en la que  $\text{R}^{16}$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , y otros símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente] en grupo carboxilo.

15 La conversión del grupo carboxilo esterificado  $\text{CO}_2\text{R}^{16}$  en grupo carboxilo se puede lograr mediante un procedimiento convencional tal como hidrólisis usando una base (hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de bario) o un ácido (tales como ácido clorhídrico), o tratamiento ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético). La cantidad de la base usada generalmente es de 0,9 a 100 equivalentes, preferentemente de 0,9 a 10,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VII). La cantidad de ácido usado normalmente es de 1,0 equivalente con respecto al compuesto de fórmula (VII) a una cantidad en exceso usada como disolvente, preferentemente de 1,0 a 100 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VII).

20 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos tales como DMF y DMSO; disolventes de éter tales como dietil éter, THF y DME; disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; agua; y mezclas de los mismos. Entre éstos, se usa preferentemente DMF, THF, metanol, etanol o agua. Se considera que la temperatura de reacción es de  $-30^\circ\text{C}$  a  $200^\circ\text{C}$ . En caso de hidrólisis usando una base, la temperatura de reacción es preferentemente de  $-20^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$ , más preferentemente de  $-10^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$ . En caso de hidrólisis usando un ácido, la temperatura de reacción es preferentemente de  $0^\circ\text{C}$  a  $180^\circ\text{C}$ , más preferentemente de  $0^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ . El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

25 Los compuestos de fórmula (VII) se pueden sintetizar mediante el procedimiento siguiente (Procedimiento A o Procedimiento B) dependiendo de la estructura de "V" (V tiene el mismo significado que se describe anteriormente) en la fórmula (I):

30 Procedimiento A: En los casos en los que V es  $-\text{CH}=\text{CH}-$



[en la que  $\text{Z}^1$  representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente]

35 Los compuestos de fórmula (VIIa) se pueden sintetizar acoplado un compuesto de fórmula (VIIIa) con un compuesto de fórmula (IX).

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio y una base, y en presencia o ausencia de una ligando de fosfina, en un disolvente apropiado.

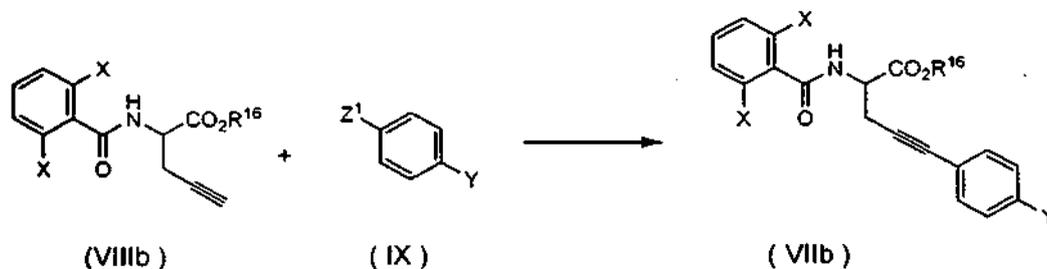
El compuesto de fórmula (IX) se usa en una cantidad de 1,0 a 10 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIa).

- 5 Ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio, y dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio. Entre éstos, se usa preferentemente acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio o bis(dibencilidenacetona)paladio. La cantidad del catalizador de paladio usado es de 0,001 a 1 equivalente, preferentemente de 0,01 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIa).
- 10 Ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, *tert*-butóxido de sodio, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y *n*-butilamina. Entre éstos, se usa preferentemente carbonato de potasio o fosfato de potasio. La cantidad de la base usada es de 1 a 10 equivalentes, preferentemente de 1 a 4 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIa).

- 15 Ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina, tributilfosfina, trietilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(dodiclohexilfosfino)difenilo y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno. Entre éstos, se usa preferentemente tributilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina o 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno. La cantidad del ligando de fosfina usado es de 0,001 a 1 equivalente, preferentemente de 0,01 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIa).

- 20 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y agua. Entre éstos, se usa preferentemente DMF, dioxano o agua. Se considera que la temperatura de reacción es de 0°C a 200°C, y es preferentemente de 40°C a 160°C, más preferentemente de 60°C a 140°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 30 minutos y 30 horas.
- 25

Procedimiento B: En los casos en los que V es -CH≡CH-



[en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente]

- 30 Los compuestos de fórmula (VIIb) se pueden sintetizar mediante la reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula (VIIIb) y un compuesto de fórmula (IX). La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, una base, y un catalizador de cobre, en presencia o ausencia de una ligando de fosfina, en un disolvente apropiado.

- 35 El compuesto de fórmula (IX) se usa en una cantidad de 1,0 a 10 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIb).

- 40 Ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio, y dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio. Entre éstos, se usa preferentemente tetrakis(trifenilfosfina)paladio o dicloruro de bis(difenilfosfina)paladio. La cantidad del catalizador de paladio usado es de 0,001 a 1 equivalente, preferentemente de 0,005 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIb).

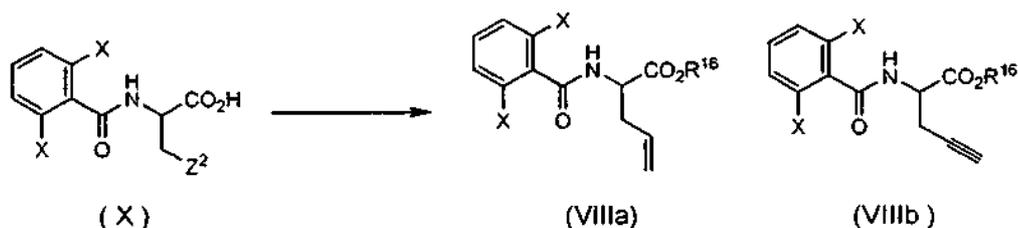
- 45 Ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, *tert*-butóxido de sodio, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y *n*-butilamina. Entre éstos, se usa preferentemente dietilamina, trietilamina, diisopropilamina o diisopropiletilamina. La cantidad de base usada es de 1 equivalente con respecto al compuesto de fórmula (VIIIb) a una cantidad en exceso usada como disolvente, preferentemente de 4 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIb) a una cantidad en exceso.

Ejemplos del catalizador de cobre incluyen polvo de cobre, yoduro de cobre y bromuro de cobre, y se usa preferentemente yoduro de cobre. El catalizador de cobre se usa en una cantidad de 0,001 a 0,5 equivalentes, preferentemente de 0,01 a 0,4 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIb).

5 Ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina, tetrakis(trifenil)fosfina, tributilfosfina, trietilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(dicrohexilfosfino)difenilo y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno. Preferentemente, no se usa ligando de fosfina, o se usa preferentemente tris(2-metilfenil)fosfina o tetrakis(trifenil)fosfina. Cuando se usa el ligando de fosfina, la cantidad del mismo es de 0,001 a 0,5 equivalentes, preferentemente de 0,005 a 0,4 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIb).

10 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes de amina orgánicos tales como dietilamina, trietilamina y diisopropilamina; y agua; así como mezclas de los mismos. Preferentemente, se usa THF, dietilamina, diisopropilamina, trietilamina o una mezcla de los mismos. Se considera que la temperatura de reacción es de -40°C a 200°C, y es preferentemente de -20°C a 100°C, más preferentemente de -10°C a 60°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

20 Los compuestos de fórmula (VIIIa) y los compuestos de fórmula (VIIIb) se pueden sintetizar mediante el procedimiento siguiente:



[en la que  $Z^2$  representa  $-CH=CH_2$  o  $-C\equiv CH$ , y los otros símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente]

25 Los compuestos de fórmula (VIIIa) y los compuestos de fórmula (VIIIb) se pueden sintetizar mediante los procedimientos siguientes (Procedimiento C, Procedimiento D o Procedimiento E):

#### Procedimiento C:

Los compuestos se pueden sintetizar condensando un compuesto de fórmula (X) con  $R^{16}-OH$  (en la que  $R^{16}$  representa el mismo significado que se describe anteriormente). La reacción de condensación se puede llevar a cabo en presencia de un agente de condensación, en presencia o ausencia de una base, en un disolvente apropiado. Ejemplos del agente de condensación incluyen dicrohexilcarbodiimida, reactivo BOP y EDC. Preferentemente, se usa EDC o reactivo BOP. En los casos en los que existe la base, ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina. Preferentemente, se usa trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropilamina. La cantidad de  $R^{16}-OH$  usada es de 1,0 a 100 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X). El agente de condensación se usa en una cantidad de 1,0 a 20 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 5,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X). La base se usa en una cantidad de 1,0 a 100 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 40 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X).

40 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter tales como THF, DME y dioxano; y disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano. Preferentemente, se usa THF o diclorometano. Se considera que la temperatura de reacción es de -40°C a 100°C, y preferentemente es de 0°C a 60°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

#### Procedimiento D:

Los compuestos se pueden sintetizar condensando un derivado reactivo de un compuesto de fórmula (X) con  $R^{16}-OH$  (en la que  $R^{16}$  representa el mismo significado que se describe anteriormente) en presencia de una base. Ejemplos del derivado reactivo del compuesto de fórmula (X) incluyen haluros ácidos (tales como cloruro de ácido).

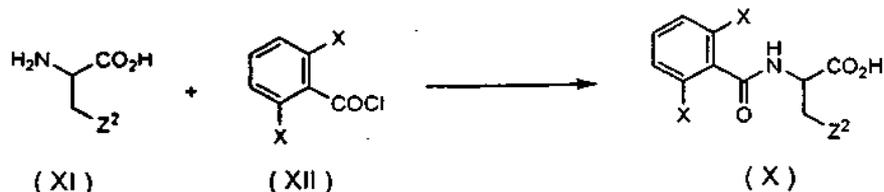
Ejemplos de la base incluyen bases de amina orgánicas tales como trietilamina, piridina y diisopropiletilamina; y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrógeno carbonato de sodio. Preferentemente, se usa trietilamina, piridina o diisopropiletilamina. La cantidad de R<sup>16</sup>-OH es de 1,0 a 100 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X). La base se usa en una cantidad de 1,0 a 100 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 con respecto al compuesto de fórmula (X).

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter tales como THF, DME y dioxano; y disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y disolventes aromáticos tales como benceno y tolueno. Preferentemente, se usa diclorometano o THF. Se considera que la temperatura de reacción es de -10°C a 100°C, y preferentemente es de 0°C a 40°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

#### Procedimiento E:

En los casos en los que R<sup>16</sup> es metilo o etilo, los compuestos se pueden sintetizar añadiendo un compuesto de fórmula (X) a una mezcla de metanol o etanol y cloruro de tionilo. La cantidad de metanol o etanol usado es de 1,0 equivalente con respecto al compuesto de fórmula (X) a una cantidad en exceso usada como disolvente, y preferentemente es de 10 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X) a una cantidad en exceso usada como disolvente. La cantidad de cloruro de tionilo usada normalmente es de 1 equivalente con respecto al compuesto de fórmula (X) a una cantidad en exceso usada como disolvente. Se considera que la temperatura de reacción es de -50°C a 60°C, y preferentemente es de -20°C a 40°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 60 horas.

Los compuestos de fórmula (X) se pueden sintetizar mediante el procedimiento siguiente:



[en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente]

Los compuestos se pueden sintetizar condensando un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) en presencia de una base en un disolvente apropiado. Los compuestos de fórmulas (XI) y (XII) son materiales normalmente disponibles. El compuesto de fórmula (XII) se usa en una cantidad de 1,0 a 20 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XI).

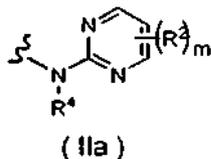
Ejemplos de la base incluyen bases de amina orgánicas tales como trietilamina, piridina y diisopropiletilamina; y bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrógeno carbonato de sodio. Preferentemente, se usa trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La base se usa en una cantidad de 1,0 a 100 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 50 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XI).

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter tales como THF, DME y dioxano; y disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y agua, así como mezclas de los mismos. Preferentemente, se usa diclorometano, THF, dioxano, agua o una mezcla de los mismos. Se considera que la temperatura de reacción es de -10°C a 100°C, y preferentemente es de 0°C a 40°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 60 horas.

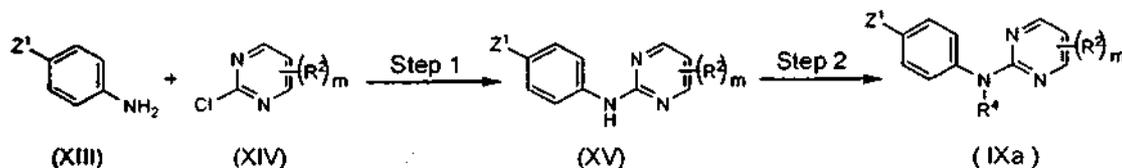
Los compuestos de fórmula (IX) se pueden sintetizar mediante el procedimiento siguiente (Procedimiento F o Procedimiento H) dependiendo de la estructura de "Y" (Y tiene el mismo significado que se describe anteriormente) en la fórmula (IX):

#### Procedimiento F:

En los casos en los que Y está representado por la siguiente fórmula (IIa):



[en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente] los compuestos de fórmula (IX) se pueden sintetizar por el procedimiento siguiente:



5 [en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente]

#### Etapa 1:

Los compuestos de fórmula (XV) se pueden sintetizar condensando un compuesto de fórmula (XIII) y un compuesto de fórmula (XIV) en presencia de un ácido en un disolvente apropiado. Ejemplos del ácido incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido canforsulfónico. Preferentemente, se usa ácido acético. Los compuestos de fórmula (XIII) son materiales normalmente disponibles y los compuestos de fórmula (XIV) son materiales normalmente disponibles o se pueden sintetizar mediante un procedimiento conocido. El compuesto de fórmula (XIV) se usa en una cantidad de 1,0 a 10 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XIII). El ácido se usa en una cantidad de 1,0 equivalente a una cantidad en exceso usada como un disolvente, preferentemente en una cantidad de 1,0 a 20 equivalentes.

15 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos tales como DMF y DMSO. Preferentemente, se usa DME o dioxano. Se considera que la temperatura de reacción es de 0°C a 160°C, y preferentemente es de 40°C a 100°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 hora y 30 horas.

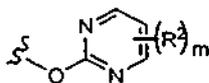
#### Etapa 2:

25 Los compuestos de fórmula (IXa) se pueden sintetizar añadiendo una base a un compuesto de fórmula (XV) en un disolvente apropiado y añadiendo además R<sup>4</sup>-Z<sup>1</sup> (en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente) para llevar a cabo la condensación. El compuesto de R<sup>4</sup>-Z<sup>1</sup> se usa en una cantidad de 1,0 a 10 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XV).

30 Ejemplos de la base incluyen hidruros de metal tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio; metales orgánicos tales como butil-litio; y aminas orgánicas tales como DBU, diisopropiltilamina y trietilamina. Preferentemente, se usa hidruro de sodio. La base se usa en una cantidad de 1,0 a 50 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XV). Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos tales como DMF y DMSO. Preferentemente, se usa DMF o THF. Se considera que la temperatura de reacción es de -78°C a 160°C, y preferentemente es de -20°C a 40°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

#### Procedimiento G:

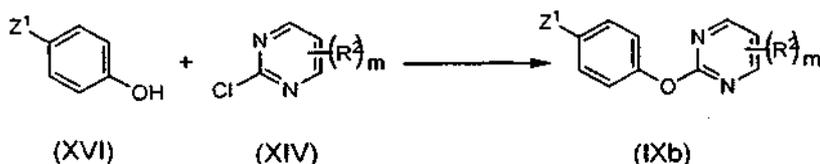
En los casos en los que Y está representado por la siguiente fórmula (IIb):



(IIb)

[en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente]

los compuestos de fórmula (IX) se pueden sintetizar mediante el procedimiento siguiente:



5 [en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente]

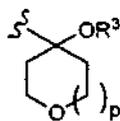
Los compuestos se pueden sintetizar condensando un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (XIV) en presencia de una base en un disolvente apropiado. Los compuestos de fórmula (XVI) son materiales normalmente disponibles. La cantidad del compuesto de fórmula (XIV) usado es de 1,0 a 10 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XVI).

10 Ejemplos de la base incluyen hidruros de metal tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio; metales orgánicos tales como butil-litio; y aminas orgánicas tales como DBU, diisopropiletilamina y trietilamina. Preferentemente, se usa carbonato de potasio o carbonato de sodio. La cantidad de la base usada es de 1,0 a 50 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XVI).

15 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos tales como DMF y DMSO. Preferentemente, se usa DMF. Se considera que la temperatura de reacción es de 0°C a 200°C, y preferentemente es de 20°C a 140°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 30 minutos y 30 horas.

Procedimiento H:

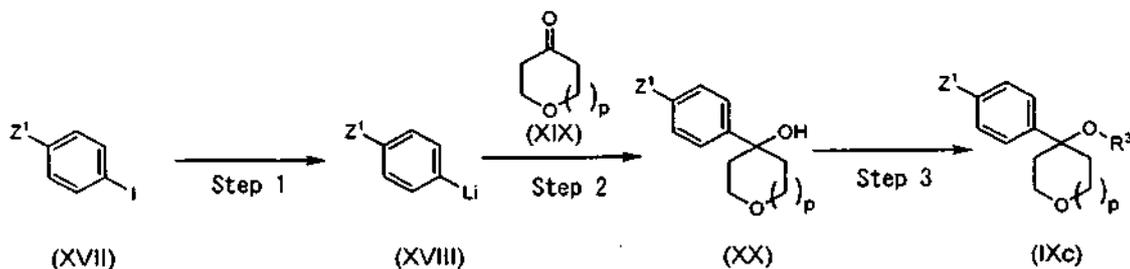
En los casos en los que Y está representado por la siguiente fórmula (IIIa):



(IIIa)

25 [en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente]

los compuestos de fórmula (IX) se pueden sintetizar mediante el procedimiento siguiente:



[en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente]

### Etapas 1 y 2:

Mediante litiación de un compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente apropiado, se obtiene un compuesto de fórmula (XVIII). Haciendo reaccionar posteriormente este compuesto sin aislamiento con un compuesto de fórmula (XIX), se obtiene un compuesto de fórmula (XX). Los compuestos de fórmula (XVII) son materiales normalmente disponibles. Ejemplos del agente de litiación incluyen litio, n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio. Preferentemente, se usa n-butil-litio. La cantidad del agente de litiación usada es de 1,0 a 4,0 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 2,2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XVII). Los compuestos de fórmula (XIX) son materiales normalmente disponibles. La cantidad del compuesto de fórmula (XIX) usado es de 1,0 a 10 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XVII).

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter tales como éter, dioxano y THF y, preferentemente, se usa THF. Se considera que la temperatura de reacción en la etapa 1 es de -100°C a 0°C, y preferentemente es de -78°C a 0°C. Se considera que la temperatura de reacción en la etapa 2 es de -100°C a 40°C, y preferentemente es de -78°C a 40°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como temperatura de reacción, y en la etapa 1, normalmente es apropiado de aproximadamente 5 minutos a 2 horas, y en la etapa, 2, normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción de entre aproximadamente 5 minutos y 24 horas.

### Etapas 3

Los compuestos de fórmula (IXc) se pueden sintetizar añadiendo una base a un compuesto de fórmula (XX) en un disolvente apropiado y añadiendo posteriormente  $R^3-Z^1$  (en la que los símbolos tienen los mismos significados que se describen anteriormente) para llevar a cabo la condensación. Los compuestos representados por  $R^3-Z^1$  son materiales normalmente disponibles. La cantidad de  $R^3-Z^1$  usada es de 1,0 a 20 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XX).

Ejemplos de la base incluyen hidruros de metal tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio; metales orgánicos tales como butil-litio; y aminas orgánicas tales como DBU, diisopropiletilamina y trietilamina. Preferentemente, se usa hidruro de sodio. La cantidad de la base usada es de 1,0 a 50 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XX). Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos tales como DMF y DMSO. Preferentemente, se usa DMF o THF. Se considera que la temperatura de reacción es de -78°C a 100°C, y preferentemente es de -20°C a 40°C. El tiempo de reacción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

El tratamiento y la purificación de cada etapa en la síntesis de los compuestos representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden llevar a cabo mediante un procedimiento ordinario. Esto es, se puede emplear como tratamiento, extracción por separación, filtración o similares. Como purificación, se puede emplear cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, recristalización, reprecipitación, destilación o similares.

Los agentes para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención tienen una estructura de glicina sustituida con un grupo alilo o propargilo, una subestructura representada por la fórmula (II) o (III), y la estructura de benzoílo 2,6-di-sustituida mostrada en la fórmula (I). Estos compuestos tienen una absorbabilidad oral y estabilidad in vivo más excelentes que los dados a conocer en el documento WO99/26923 mencionado en la técnica anterior, y por lo tanto muestran efectos terapéuticos o profilácticos sobre la dermatitis alérgica.

La absorbabilidad oral y la estabilidad in vivo de los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención se pueden confirmar usando como índice la biodisponibilidad (BD) y la depuración del compuesto administrado a un animal, pero el procedimiento para la confirmación no se restringe a esto.

El efecto excelente de los agentes para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de la presente invención se puede evaluar basándose en la actividad para inhibir la respuesta de hinchazón provocada por un antígeno usando el procedimiento descrito en la bibliografía [Inflamm. Res., 47, 506-511 (1998)]. Se sabe que la reacción de dermatitis observada en este modelo es similar a la respuesta de hinchazón observada cuando se aplica un antígeno a un paciente humano que padece dermatitis alérgica. Este procedimiento también se usa como un modelo animal de dermatitis atópica. Sin embargo, el procedimiento de evaluación, no se restringe a esto.

Los compuestos para el uso de acuerdo con la presente invención inhiben la dermatitis alérgica inducida por un antígeno en un modelo animal, y por lo tanto, se pueden usar para mejorar la dermatitis alérgica inducida por un antígeno, más específicamente, neurodermatitis difusa, eccema atópico, neurodermatitis atópica, prurigo de Besnier,

5 eczema infantil agudo, eczema flexural, eczema infantil en las extremidades, eczema atópico infantil, eczema xerótico infantil, eczema infantil, dermatitis atópica en adultos, eczema endógeno, dermatitis infantil, eczema infantil crónico y similares. Ejemplos del antígeno mencionado en el presente documento incluyen alérgenos de ácaros (Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus y similares), alérgenos de alimentos (albúmina, leche, trigo, soja, arroz, maíz, sésamo, alforfón y similares), alérgenos de polen (ambrosía, Artemisia, Solidago (vara de oro), grama, dátilo, hierba bermuda, timotea, caña y similares), alérgenos de hongos (Candida, Penicillium, Cladosporium, Aspergillus, Alternaria y similares), alérgenos de epitelio animal (gato, perro), y antígenos de hapteno (DNFB, DNP, TNP y similares). Además, los agentes terapéuticos o profilácticos de acuerdo con la presente invención se pueden usar para mejorar los síntomas que acompañan a la dermatitis alérgica, por ejemplo, eritema, 10 pápula, escama, costra, liquenización, xerosis (piel seca), prurito, xerodermia, queilitis, queratosis folicular, oscurecimiento de los párpados, palidez facial, pityriasis alba, intolerancia a los alimentos, dermatografismo blanco y respuesta de palidez tardía.

15 El efecto de los compuestos para el uso de acuerdo con la presente invención sobre la dermatitis alérgica se puede explicar por la inhibición de las funciones de los leucocitos (por ejemplo, adhesión y crecimiento de células) y la inhibición de la producción de mediadores inflamatorios (por ejemplo, citocinas y mediadores químicos) por leucocitos. Como los leucocitos, se usan neutrófilos, monocitos, linfocitos, que se originan de la sangre periférica, o líneas celulares establecidas de los mismos. Para las evaluaciones de las funciones de los leucocitos y los mediadores inflamatorios, se usan los procedimientos descritos en, por ejemplo, Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, Inc), pero los procedimientos de evaluación no se restringen a esto.

20 Los agentes para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención se pueden usar como un producto farmacéutico para mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, perro, mono, bovino, ovino, humano y similares).

25 Cuando se usa el compuesto clínicamente, el fármaco puede ser el compuesto libre o una sal del mismo per se, o se puede mezclar apropiadamente un aditivo(s), tal(es) como un vehículo, estabilizador, conservante, agente de tamponación, solubilizante, emulsionante, diluyente y/o agente isotónico. El fármaco se puede producir mediante un procedimiento convencional usando apropiadamente estos vehículos farmacéuticos. Ejemplos del modo de administración incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; preparaciones parenteral tales como inhalantes, soluciones de inyección, supositorios y líquidos; y preparaciones tópicas, tales como ungüentos, cremas y parches. Además, también se incluyen preparaciones de liberación sostenida conocidas. El agente para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención contiene preferentemente el ingrediente efectivo descrito anteriormente en una cantidad del 0,001 al 90% por peso, más preferentemente del 0,01 al 70% por peso. Aunque la dosis se puede seleccionar dependiendo de los síntomas, la edad, el peso corporal, el sexo, el procedimiento de administración y similares, en caso de una solución de inyección, una dosis de 0,01 mg a 25 g, preferentemente de 0,1 mg a 10 g, en el caso de una preparación oral, una dosis de 0,1 mg a 50 g, preferentemente de 1 mg a 20 g, y en el caso de una preparación 35 tópica, una dosis del 0,0001 al 10%, preferentemente del 0,001 al 5%, en términos del ingrediente efectivo, respectivamente, se puede administrar a un adulto por día de una vez o de forma dividida en varias veces.

40 Ejemplos del diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen aglutinantes (jarabes, gelatina, goma arábiga, sorbitol, cloruro de polivinilo, tragacanto y similares), vehículos (sacarosa, lactosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol, glicina y similares), lubricantes (estearato de magnesio, polietilenglicol, talco, sílice y similares).

El agente para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención se puede usar solo o se puede mezclar con o usar junto con otro(s) fármaco(s) para la terapia o profilaxis de la enfermedad, o para el alivio o la supresión de los síntomas, o para la complementación o intensificación del efecto profiláctico o terapéutico, o para disminuir la dosis.

45 Ejemplos de los fármacos que se pueden usar conjuntamente incluyen esteroides (prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, betametasona y similares), inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus y similares), vaselina, ungüentos de urea, ungüentos de óxido de zinc, antihistamínicos (clorfeniramina y similares), fármacos antialérgicos (cromoglicato de sodio), inhibidores de citocinas Th2 (suplatast y similares), ADN de señuelo NFκB, inhibidores de moléculas de adhesión, eliminadores de oxígeno activo, inhibidores de producción de oxígeno activo, antibióticos (metronidazol y similares), agentes antibacterianos y similares.

### Ejemplos

La presente invención se describirá ahora de forma más práctica a modo de ejemplo de la misma. Las abreviaturas usadas en el presente documento significan los compuestos siguientes.

Abreviaturas:

55 THF: tetrahydrofurano  
DMF: dimetilformamida

Boc: terc-butoxicarbonilo

DMF: dimetilformamida

NMP: N-metilpirrolidona

DME: dimetoxietano

5 DMSO: dimetilsulfóxido

BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio

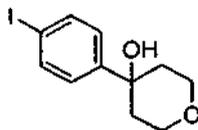
EDC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno

HOBT: 1-hidroxibenzotriazol

10 Ejemplo de referencia 1

Tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol

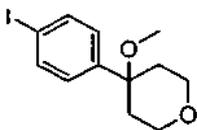


15 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio (2,59 M, en hexano) (8,76 ml) a una solución de 1,4-diyodobenceno (7,49 g) en THF anhidro (50 ml) a -78°C, y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 minutos. Se le añadió gota a gota tetrahidro-4H-piran-4-ona (2,09 ml) y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 1,5 horas. Después agitar la mezcla durante otras 3 horas a temperatura ambiente, se añadió agua, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se cristalizó el residuo a partir del disolvente mezclado de ciclohexano/acetato de etilo para obtener tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (4,12 g).

20

Ejemplo de referencia 2

Tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-pirano

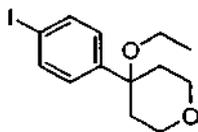


25 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (2,99 g) en DMF anhidro (10 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (60% en peso) (432 mg) en DMF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,92 ml) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 8,5 horas. Se le añadió agua, y se extrajo la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-pirano (2,87 g). RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,90-2,02 (4H, m), 2,97 (3H, s), 3,80-3,88 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,5Hz)

30

Ejemplo de referencia 3

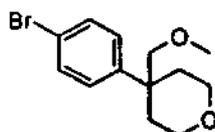
35 4-Etoxi-tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-pirano



De la misma forma que en el ejemplo de referencia 2, se hicieron reaccionar tetrahydro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (302 mg) y yodoetano (0,119 ml) para obtener 4-etoxi-tetrahydro-4-(4-yodofenil)-2H-pirano (269 mg).

#### Ejemplo de referencia 4

##### 5 4-(4-Bromofenil)-tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-pirano



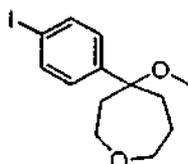
(1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (60% en peso) (240 mg) a una solución de éster metílico del ácido 2-(4-bromofenil)acético (916 mg) en DMF anhidro (20 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió bis(2-bromoetil)éter (0,70 ml), y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Se le añadió hidruro de sodio (60% en peso) (240 mg) y se agitó adicionalmente la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Se le añadió una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el éster metílico del ácido 4-(4-bromofenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (472 mg).

(2) Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de éster metílico del ácido 4-(4-bromofenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (472 mg) obtenida en (1) en THF anhidro (8,7 ml) a una solución 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (8,7 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos. Después de añadir metanol (2,1 ml) a la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N (8,7 ml) y se extrajo la mezcla resultante 4 veces con dietil éter. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado para obtener (4-(4-bromofenil)-tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (405 mg).

(3) Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (60% en peso) (88 mg) a una solución de (4-(4-bromofenil)-tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (397 mg) obtenida en (2) en DMF anhidro (1,5 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,13 ml) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió salmuera saturada, y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 4-(4-bromofenil)-tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-pirano (399 mg).

#### Ejemplo de referencia 5

##### 4-(4-Yodofenil)-4-metoxioxepano



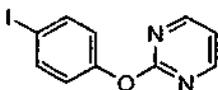
(1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio (1,50 M, en hexano) (0,5 ml) a una solución de 1,4-diyodobenceno (250 mg) en THF anhidro (3 ml) a -78°C, y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 minutos. Se añadió oxepan-4-ona (151 mg) a la solución de reacción, y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 1 hora. Se le añadió una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo

mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 4-(4-yodofenil)oxepan-4-ol (89 mg).

5 (2) Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de 4-(4-yodofenil)oxepan-4-ol (86 mg) obtenida en (1) en DMF anhidro (1,0 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (60% en peso) (16 mg) en DMF anhidro (1,0 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,025 ml) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 horas. Se le añadió salmuera saturada, y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para obtener 4-(4-yodofenil)-4-metoxioxepano (63 mg).

#### Ejemplo de referencia 6

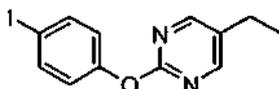
2-(4-Yodofenoxi)pirimidina



15 Bajo una atmósfera de argón, se añadió carbonato de potasio (207 mg) a una solución de 4-yodofenol (220 mg) y 2-cloropirimidina (114 mg) en DMF (1 ml), y se agitó la mezcla resultante a 120°C durante 3 horas. Se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se le añadió salmuera saturada, seguido de la extracción de la mezcla resultante con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 2-(4-yodofenoxi)pirimidina (288 mg). RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,97-7,00 (2H, m), 7,06 (1H, t,  $J=4,6\text{Hz}$ ), 7,73-7,75 (2H, m), 8,57 (2H, d,  $J=4,6\text{Hz}$ )

#### Ejemplo de referencia 7

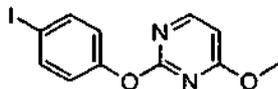
2-(4-Yodofenoxi)-5-etilpirimidina



25 De la misma forma que en el ejemplo de referencia 6, se hicieron reaccionar 4-yodofenol (220 mg) y 5-etil-2-cloropirimidina (0,121 ml) en presencia de carbonato de potasio (415 mg) para obtener 2-(4-yodofenoxi)-5-etilpirimidina (256 mg).

#### Ejemplo de referencia 8

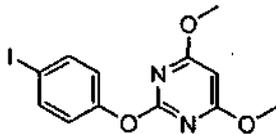
2-(4-Yodofenoxi)-4-metoxipirimidina



30 Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (108 mg) a una solución de 4-yodofenol (220 mg) y 2-cloro-4-metoxipirimidina (168 mg) en DMF anhidro (10 ml), y se agitó la mezcla resultante a 125°C durante 9 horas. Se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se le añadió agua, seguido de la extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 2-(4-yodofenoxi)-4-metoxipirimidina (312 mg).

#### Ejemplo de referencia 9

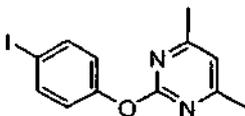
2-(4-Yodofenoxi)-4,6-dimetoxipirimidina



De la misma forma que en el ejemplo de referencia 8, se hicieron reaccionar 4-yodofenol (223 mg) y 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (192 mg) usando hidruro de sodio para obtener 2-(4-yodofenoxy)-4,6-dimetoxipirimidina (322 mg).

#### Ejemplo de referencia 10

##### 5 2-(4-Yodofenoxy)-4,6-dimetilpirimidina

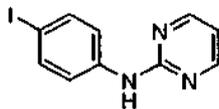


(1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió oxiclورو de fósforo (2 ml) a 4,6-dimetil-2-hidroxi-pirimidina (400 mg), y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora mientras se calentaba la mezcla a reflujo. Se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente, y se añadió la solución enfriada en pequeñas porciones al agua. Después de añadir hidrógeno carbonato de sodio en pequeñas porciones a la mezcla resultante para neutralizarla, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado para obtener 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (350 mg).

(2) De la misma forma que en el ejemplo de referencia 8, se hicieron reaccionar 4-yodofenol (223 mg) y 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (157 mg) usando hidruro de sodio para obtener 2-(4-yodofenoxy)-4,6-dimetilpirimidina (226 mg).

#### Ejemplo de referencia 11

##### N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina

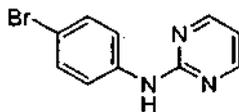


Bajo una atmósfera de argón, se añadieron 2-cloropirimidina (16,5 g) y ácido acético (11,7 ml) a una solución de 4-yodoanilina (30 g) en dioxano (500 ml), y se agitó la mezcla resultante durante 13 horas mientras se calentaba la mezcla a reflujo. Se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se le añadió solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada, seguido de la extracción de la mezcla resultante 4 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1).

Se recristalizó el producto a partir de disolvente mezclado de diclorometano/hexano para obtener N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (22,27 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,73 (1H, t, J = 4,6Hz), 7,18 (1H, s.a.), 7,40-7,42 (2H, m), 7,59-7,61 (2H, m), 8,41 (2H, d, J = 4,6Hz)

#### Ejemplo de referencia 12

##### 30 N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina

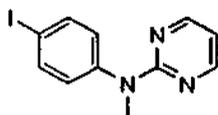


Bajo una atmósfera de argón, se añadieron 2-cloropirimidina (2,68 g) y ácido acético (1,97 ml) a una solución de 4-bromoanilina (4,03 g) en dioxano (200 ml), y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas mientras se calentaba la mezcla a reflujo. Se añadió solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada en pequeñas porciones a la solución de reacción para neutralizarla, y se concentró la mezcla resultante. Se añadió acetato de etilo (500 ml) al residuo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la retirada de la materia insoluble por filtración. Se lavó el filtrado con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y

con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se recrystalizó el residuo a partir de acetato de etilo para obtener N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (3,02 g).

#### Ejemplo de referencia 13

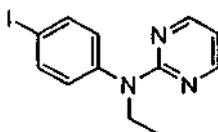
#### 5 N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina



10 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (1,47 g) en DMF anhidro (10 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (218 mg) en DMF anhidro (8 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,37 ml) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se recrystalizó el residuo a partir de hexano para obtener N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1,38 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,49 (3H, s), 6,58 (1H, t, J = 4,6Hz), 7,07-7,09 (2H, m), 7,67-7,69 (2H, m), 8,32 (2H, d, J = 4,6Hz)

#### Ejemplo de referencia 14

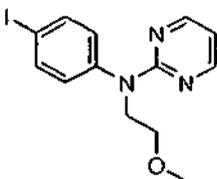
#### N-(4-yodofenil)-N-etilpirimidin-2-amina



20 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (255 mg) en DMF anhidro (1 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (40 mg) en DMF anhidro (1 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de etilo (0,10 ml) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda una noche. Se le añadió salmuera saturada, y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 1/10) para obtener N-(4-yodofenil)-N-etilpirimidin-2-amina (264 mg). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,23 (3H, t, J = 6,8Hz), 4,01 (2H, q, J = 6,8Hz), 6,57 (1H, t, J = 4,9Hz), 7,03-7,06 (2H, m), 7,70-7,74 (2H, m), 8,32 (2H, d, J = 4,9Hz)

#### Ejemplo de referencia 15

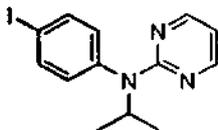
#### N-(4-yodofenil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina



30 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron 2-bromoetilmetil éter (0,14 ml) e hidruro de sodio (48 mg) a una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (300 mg) en DMF anhidro (1 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo, seguido del secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/cloroformo = 1/10) para obtener N-(4-yodofenil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina (233 mg). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,32 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 5,9Hz), 4,14 (2H, t, J = 5,9Hz), 6,59 (1H, t, J = 4,9Hz), 7,09-7,13 (2H, m), 7,70-7,73 (2H, m), 8,32 (2H, d, J = 4,9Hz)

#### Ejemplo de referencia 16

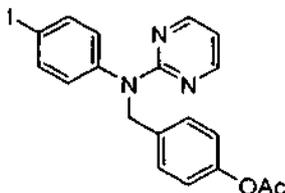
## N-(4-yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina



5 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (8,00 g) en DMF anhidro (50 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (1,08 g) en DMF anhidro (200 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 80 minutos. A la solución de reacción se añadió 2-yodopropano (4,03 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hidruro de sodio (1,08 g) a la solución de reacción y a continuación se le añadió gota a gota 2-yodopropano (4,03 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 4 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo = 50/1). Se recristalizó el sólido obtenido a partir de hexano para obtener N-(4-yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina (7,06 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,14 (3H, s), 1,16 (3H, s), 5,12-5,19 (1H, m), 6,52 (1H, t,  $J = 4,6$ Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 7,74-7,77 (2H, m), 8,29 (2H, d,  $J = 4,6$ Hz)

15 Ejemplo de referencia 17

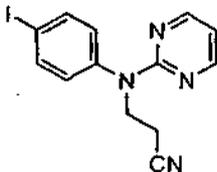
## (4-Acetoxibencil)-(4-yodofenil)pirimidin-2-ilamina



20 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (68 mg) en DMF anhidro (1,0 ml) a una solución de hidruro de sodio (16 mg) en DMF anhidro (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución de cloruro de 4-acetoxibencilo (0,04 ml) en DMF anhidro (0,5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para obtener (4-acetoxibencil)-(4-yodofenil)pirimidin-2-ilamina (67 mg). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,28 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,63 (1H, t,  $J = 4,6$ Hz), 6,98-7,02 (4H, m), 7,26 (2H, d,  $J = 8,1$ Hz), 7,64-7,67 (2H, m), 8,34 (2H, d,  $J = 4,6$ Hz)

Ejemplo de referencia 18

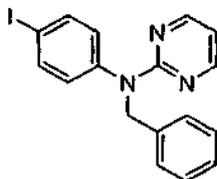
## 3-(N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo



30 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (100 mg) en DMF anhidro (1,0 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (16 mg) en DMF anhidro (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución de 3-bromopropionitrilo (0,04 ml) en DMF anhidro (0,5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/cloroformo = 1/10) para obtener 3-(N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (94 mg). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,82 (2H, t,  $J = 6,8$ Hz), 4,24 (2H, t,  $J = 6,8$ Hz), 6,68 (1H, t,  $J = 4,9$ Hz), 7,06-7,10 (2H, m), 7,74-7,78 (2H, m), 8,35 (2H, d,  $J = 4,9$ Hz)

Ejemplo de referencia 19

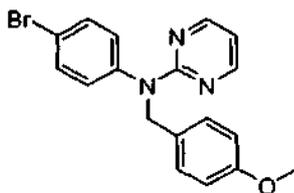
## N-bencil-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina



- 5 Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (75 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (16 mg) en DMF anhidro (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se le añadió bromuro de bencilo (0,039 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado.
- 10 Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/15) para obtener N-bencil-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (67 mg).

Ejemplo de referencia 20

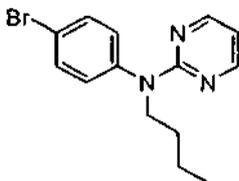
## N-(4-bromofenil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina



- 15 Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (75 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (16 mg) en DMF anhidro (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se le añadió cloruro de 4-metoxibencilo (0,045 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/10) para obtener N-(4-bromofenil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (107 mg).
- 20

Ejemplo de referencia 21

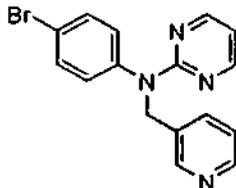
## 25 N-(4-bromofenil)-N-butilpirimidin-2-amina



- 30 Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (160 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (33 mg) en DMF anhidro (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se le añadió yoduro de n-butilo (0,080 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/10) para obtener N-(4-bromofenil)-N-butilpirimidin-2-amina (194 mg).

35 Ejemplo de referencia 22

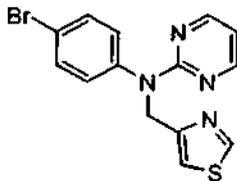
## N-(4-bromofenil)-N-((piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina



- Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (200 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (48 mg) en DMF anhidro (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 5 Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se le añadieron clorhidrato de 3-clorometilpiridina (600 mg), y trietilamina (1,00 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo
- 10 mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 3/1) para obtener N-(4-bromofenil)-N-((piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina (232 mg). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,23 (2H, s), 6,65 (1H, t, J = 4,6Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 7,8, 4,9Hz), 7,46-7,50 (2H, m), 7,59-7,61 (1H, m), 8,35 (2H, d, J = 4,6Hz), 8,49 (1H, dd, J = 4,9, 1,5Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,2Hz)

Ejemplo de referencia 23

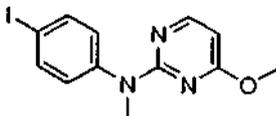
- 15 N-(4-bromofenil)-N-((tiazol-4-il)metil)pirimidin-2-amina



- Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (200 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (48 mg) en DMF anhidro (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 20 Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se le añadieron clorhidrato de cloruro de tiazolilmetilo (816 mg), y trietilamina (1,00 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo
- 25 mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3) para obtener N-(4-bromofenil)-N-((tiazol-4-il)metil)pirimidin-2-amina (190 mg).

Ejemplo de referencia 24

## N-(4-yodofenil)-4-metoxi-N-metilpirimidin-2-amina



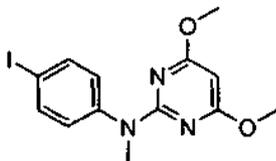
- (1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (100 mg) a una solución de 4-yodoanilina (220 mg) y 2-cloro-4-metoxipirimidina (145 mg) en DMF anhidro (10 ml), y se agitó la mezcla resultante a 125°C durante 21 horas.
- 30 Se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se le añadió agua, seguido de la extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo =
- 35 10/1) para obtener N-(4-yodofenil)-4-metoxipirimidin-2-amina (46 mg).

(2) Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-yodofenil)-4-metoxipirimidin-2-amina (46 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (11 mg) en DMF anhidro (5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,0096 ml) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 23 horas. Se le añadió agua, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo.

Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxi-N-metilpirimidin-2-amina (46 mg).

5 Ejemplo de referencia 25

N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxi-N-metilpirimidin-2-amina

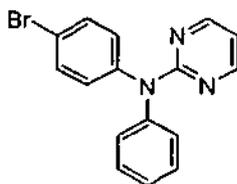


10 (1) De la misma forma que en el ejemplo de referencia 24, se hicieron reaccionar 4-yodoanilina (220 mg) y 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (200 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxipirimidin-2-amina (141 mg).

(2) De la misma forma que en el ejemplo de referencia 24-(2), se hicieron reaccionar hidruro de sodio (16 mg), N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxipirimidin-2-amina (140 mg) y yoduro de metilo (0,024 ml) para obtener N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxi-N-metilpirimidin-2-amina (118 mg).

Ejemplo de referencia 26

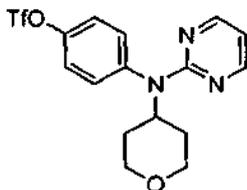
15 N-(4-bromofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina



20 Bajo una atmósfera de argón, se agitó una suspensión de N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (250 mg), yoduro de cobre (1,9 mg), trans-1,2-ciclohexanodiamina (0,015 ml) y terc-butóxido de sodio (144 mg) en dioxano (1 ml) a 110°C durante 22 horas en un tubo de ensayo resistente a la presión. Se filtró la solución de reacción y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: cloroformo/acetato de etilo = 5/1) para obtener N-(4-bromofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina (56 mg).

Ejemplo de referencia 27

4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil éster de ácido trifluorometanosulfónico



25 (1) Se añadió ácido acético (0,856 ml) a una solución de p-anisidina (1,23 g) y 2-cloropirimidina (1,72 g) en dioxano (20 ml), y se agitó la mezcla resultante durante toda una noche mientras se calentaba la mezcla a reflujo. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se le añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con cloroformo, seguido del secado de las capas orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se volvió a precipitar el residuo a partir del disolvente mezclado de cloroformo/hexano para obtener N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (1,39 g).

35 (2) Bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (3,82 g) a una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (2,00 g) en piridina (50 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda una noche. Después de añadirle ácido clorhídrico 1N, se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el

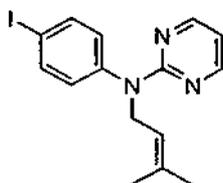
sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/6) para obtener tetrahidro-2H-piran-4-il-4-metilbencenosulfonato (2,92 g).

5 (3) Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-4-(metoxifenil)pirimidin-2-amina (402 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (120 mg) en DMF anhidro (15 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de tetrahidro-2H-piran-4-il-4-metilbencenosulfonato (2,92 g) en DMF anhidro (10 ml) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 24 horas. Se añadió adicionalmente hidruro de sodio (120 mg) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 24 horas. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se le añadió salmuera saturada, seguido de la extracción de la mezcla resultante  
10 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3) para obtener N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (342 mg).

15 (4) Se calentó una mezcla de N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (342 mg) y clorhidrato de piridina (2,00 g) a 170°C y se agitó durante 1 hora. Se añadió adicionalmente clorhidrato de piridina (1,00 g) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a 170°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y se le añadió salmuera saturada, seguido de la extracción de la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. A una suspensión del residuo  
20 obtenido y de carbonato de potasio (498 mg) en THF (15 ml), se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (514 mg), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo, seguido del secado de las capas orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano =  
25 1/5) para obtener 4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil éster de ácido trifluorometanosulfónico (228 mg). RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,52-1,61 (2H, m), 1,83-1,87 (2H, m), 3,57 (2H, dt, J = 12,0, 1,6Hz), 4,00 (2H, dd, J = 11,6, 4,8Hz), 4,97-5,03 (1H, m), 6,59 (1H, t, J = 4,8Hz), 7,19-7,23 (2H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 8,29 (2H, d, J = 4,8Hz)

#### Ejemplo de referencia 28

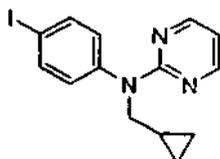
N-(4-yodofenil)-N-(3-metil-2-butenil)pirimidin-2-amina



30 De la misma forma que en el ejemplo de referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (150 mg) y 1-bromo-3-metil-2-butenol (90 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(4-yodofenil)-N-(3-metil-2-butenil)pirimidin-2-amina (175 mg).

#### Ejemplo de referencia 29

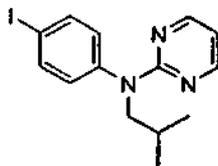
35 N-(ciclopropilmetil)-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina



De la misma forma que en el ejemplo de referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (150 mg) y bromuro de ciclopropilmetilo (82 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(ciclopropilmetil)-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (162 mg).

#### Ejemplo de referencia 30

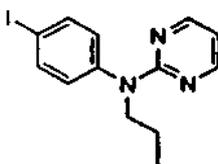
N-(4-yodofenil)-N-isobutilpirimidin-2-amina



De la misma forma que en el ejemplo de referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (150 mg) y bromuro de isobutilo (83 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(4-yodofenil)-N-isobutilpirimidin-2-amina (167 mg).

5 Ejemplo de referencia 31

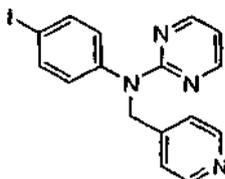
N-(4-yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina



10 De la misma forma que en el ejemplo de referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (300 mg) y bromuro de propilo (0,11 ml) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(4-yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina (348 mg).

Ejemplo de referencia 32

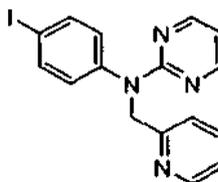
N-(4-yodofenil)-N-((piridin-4-il)metil)pirimidin-2-amina



15 De la misma forma que en el ejemplo de referencia 22, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (300 mg) y bromhidrato de 4-bromometilpiridina (307 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(4-yodofenil)-N-((piridin-4-il)metil)pirimidin-2-amina (93 mg).

Ejemplo de referencia 33

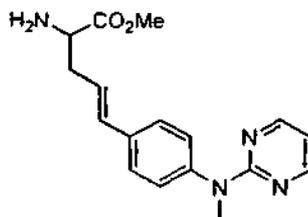
N-(4-yodofenil)-N-((piridin-2-il)metil)pirimidin-2-amina



20 De la misma forma que en el ejemplo de referencia 22, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (300 mg) y bromhidrato de 2-bromometilpiridina (307 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(4-yodofenil)-N-((piridin-2-il)metil)pirimidin-2-amina (282 mg).

Ejemplo de referencia 34

Éster metílico del ácido 2-Amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



(1) Se disolvió alilglicina (1,82 g) en solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N (60 ml), y se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,15 g), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 11 horas. Se añadió adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (4,15 g) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda una noche. Después de añadir agua a la solución de reacción y lavarla con éter, se acidificó la solución con ácido clorhídrico 3 N.

Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo a partir de un disolvente mezclado de hexano/acetato de etilo para obtener N-Boc-alilglicina (3,09 g).

(2) Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (2 N, en hexano) (12 ml) a una solución de N-Boc-alilglicina (3,09 g) en una mezcla de diclorometano/metanol (2/1) (30 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas.

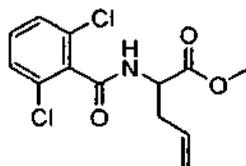
Después de concentrar la solución de reacción, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 20/1 → 10/1) para obtener éster metílico de N-Boc-alilglicina (3,11 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,43-2,55 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,34-4,39 (1H, m.a.), 5,02 (1H, s.a.), 5,09-5,13 (2H, m), 5,62-5,72 (1H, m)

(3) Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (54 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (70 mg) a una suspensión de éster metílico de N-Boc-alilglicina (1,03 g), N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1,40 g) y carbonato de potasio (933 mg) en DMF (15 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante toda una noche. Se dejó enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió acetato de etilo. Se lavó la solución 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 20/1 → 4/1). Se recristalizó el sólido obtenido a partir de un disolvente mezclado de hexano/acetato de etilo para obtener el éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (976 mg).

(4) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (976 mg) en diclorometano (20 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente para 4,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y se le añadió hidrógeno carbonato de sodio en pequeñas porciones para neutralizarla, seguido de extracción de la solución resultante dos veces con cloroformo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad para obtener el éster metílico del ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (599 mg). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,58-2,64 (2H, m.a.), 3,48-3,58 (1H, m.a.), 3,52 (3H, s), 3,75 (3H, s), 6,07-6,14 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 5,6Hz), 6,57 (1H, t, J = 4,6Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3Hz), 8,34 (2H, d, J = 4,6Hz)

#### Ejemplo de referencia 35

Éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico



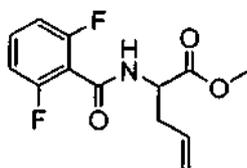
(1) Se disolvió alilglicina (10,11 g) en un disolvente mezclado de solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N (176 ml) y dioxano, y se le añadió gota a gota cloruro de 2,6-diclorobenzilo (15,10 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de concentrar la solución de reacción para retirar dioxano, se le añadió agua (150 ml) y se lavó la solución resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 3 N en pequeñas porciones, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de

sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo a partir de un disolvente mezclado de hexano/acetato de etilo para obtener ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (23,48 g).

- 5 (2) Bajo una atmósfera de argón, se enfrió una solución de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (23,48 g) en metanol (250 ml) hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (10,70 ml) a la solución mientras se mantenía la temperatura de reacción a no más de 10°C, y a continuación se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y se le añadió hidrógeno carbonato de sodio en pequeñas porciones para neutralizarla. Después de concentrar la solución de reacción para retirar el metanol, se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo a partir de un disolvente mezclado de hexano/acetato de etilo para obtener el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (21,70 g). RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,55-2,61 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,88 (1H, dt,  $J = 7,8, 5,4\text{Hz}$ ), 5,06-5,13 (2H, m), 5,64-5,74 (1H, m), 6,33 (1H, d.a.,  $J = 7,1\text{Hz}$ ), 7,17-7,26 (3H, m)

#### Ejemplo de referencia 36

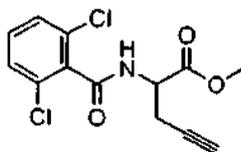
- 15 Éster metílico del ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico



- (1) De la misma forma que en el ejemplo de referencia 35-(1), se hizo reaccionar alilglicina (285 mg) con cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,374 ml) para obtener ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (471 mg).
- 20 (2) De la misma forma que en el ejemplo de referencia 35-(2), se hizo reaccionar cloruro de tionilo (0,242 ml) con una solución de ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (471 mg) en metanol (20 ml) para obtener el éster metílico del ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (430 mg).

#### Ejemplo de referencia 37

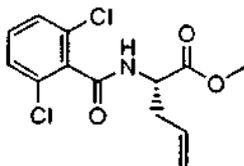
Éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico



- 25 (1) Se disolvió propargilglicina (5,00 g) en un disolvente mezclado de solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N (100 ml) y dioxano, y se le añadió gota a gota cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (9,45 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añadió agua a la solución de reacción, y se lavó la solución con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 3 N en pequeñas porciones y se extrajo con acetato de etilo, y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad para obtener ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (350 mg).
- 30 (2) Bajo una atmósfera de argón, se enfrió una solución de cloruro de tionilo (5,25 ml) en metanol absoluto (200 ml) hasta 0°C. A la solución, se le añadió una solución de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico obtenida en (1) en metanol (50 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se añadió un disolvente mezclado de acetato de etilo/éter (1/1) (300 ml) al residuo, y se retiró la materia insoluble por filtración. Se concentró el filtrado y se recristalizó el residuo dos veces a partir de un disolvente mezclado de hexano/acetato de etilo para obtener el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (9,61 g).
- 35
- 40

#### Ejemplo de referencia 38

Éster metílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico

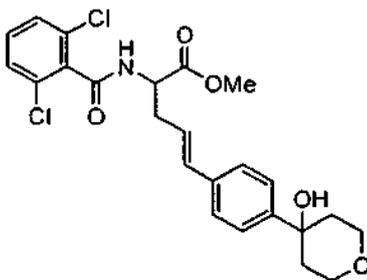


(1) Se disolvió L-alilglicina (5,22 g) en un disolvente mezclado de solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N (27,4 ml) y THF (55 ml), y se le añadió gota a gota cloruro de 2,6-diclorobenzilo (7,79 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar la solución de reacción para retirar metanol, se le añadió agua (100 ml) y se lavó la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 3 N en pequeñas porciones, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo a partir de un disolvente mezclado de hexano/acetato de etilo para obtener ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,65 g). RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,66-2,73 (1H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 4,99 (1H, dt, J = 7,6, 5,6Hz), 5,18-5,25 (2H, m), 5,76-5,86 (1H, m), 6,39 (1H, d.a., J = 7,6Hz), 7,25-7,34 (3H, m)

(2) Bajo una atmósfera de argón, se enfrió una solución de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,46 g) en metanol (120 ml) hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,22 ml) a la solución mientras se mantenía la temperatura de reacción a no más de  $10^\circ\text{C}$ , y a continuación se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y se le añadió hidrógeno carbonato de sodio en pequeñas porciones para neutralizarla. Después de concentrar la solución de reacción para retirar el metanol, se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo a partir de un disolvente mezclado de hexano/acetato de etilo para obtener el éster metílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,68 g). RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,62-2,69 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,96 (1H, dt, J = 7,8, 5,4Hz), 5,14-5,21 (2H, m), 5,72-5,82 (1H, m), 6,42 (1H, d.a., J = 6,8Hz), 7,25-7,34 (3H, m)

### Ejemplo 1

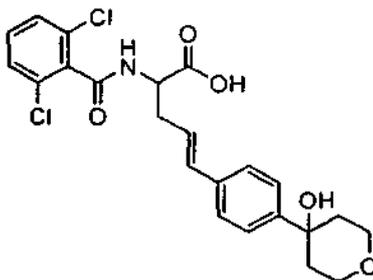
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (4,7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (6,1 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (60,4 mg), tetrahydro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (60,8 mg) y carbonato de potasio (41,5 mg) en DMF (4 ml), y se agitó la mezcla resultante a  $80^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se le añadió acetato de etilo y se lavó la solución 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1  $\rightarrow$  1/4) y posteriormente por cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil] pent-4-enoico (56 mg).

### Ejemplo 2

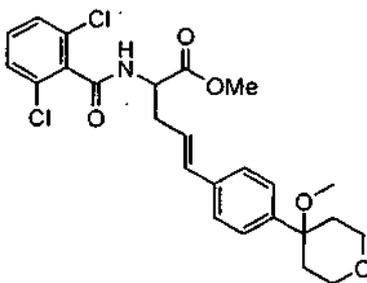
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 5 A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (56 mg) en THF (1,76 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 0,1 N (1,76 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar la solución de reacción con éter, se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (48 mg).

### Ejemplo 3

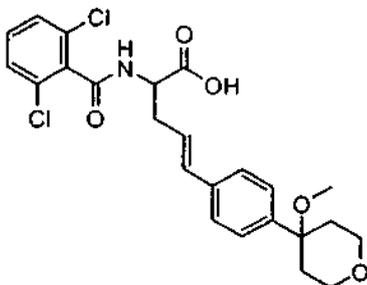
- 10 Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (2,11 g) con tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-pirano (2,22 g) en presencia de carbonato de potasio (1,45 g), acetato de paladio (81,7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (106,2 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (2,74 g). Se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroforno = 2/1 → ciclohexano/acetato de etilo = 10/1 → ciclohexano/acetato de etilo = 4/1) para purificación.

### Ejemplo 4

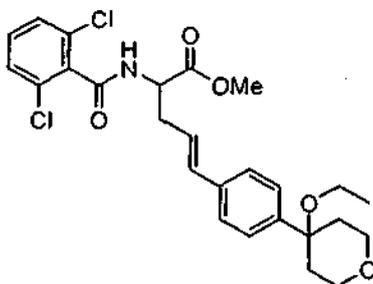
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 20 De la misma forma que en el ejemplo 2, se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 0,1 N (63,1 ml) a una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (2,70 g) en THF (63,1 ml) para hidrolizarlo para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (2,50 g).

Ejemplo 5

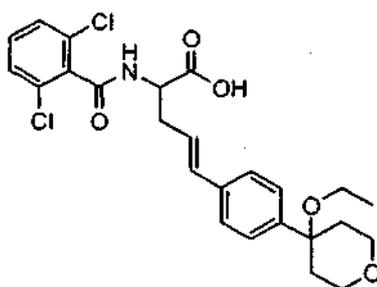
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (60,4 mg) con tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-etoxi-2H-pirano (66,4 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (68,9 mg). Se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroforno = 2/1 → ciclohexano/acetato de etilo = 4/1) para purificación.

Ejemplo 6

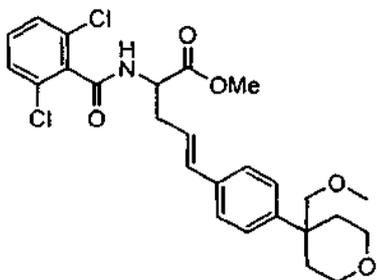
- 10 Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (68,9 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (59,8 mg).

- 15 Ejemplo 7

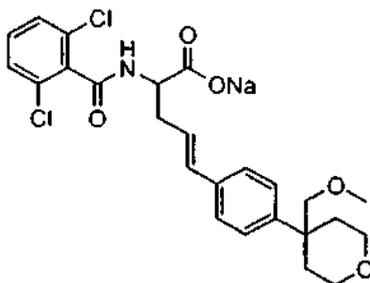
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahidro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico



- 20 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (78 mg) con tetrahidro-4-(4-bromofenil)-4-(metoximetil)-2H-pirano (88 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahidro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico (97 mg). Se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para purificación.

Ejemplo 8

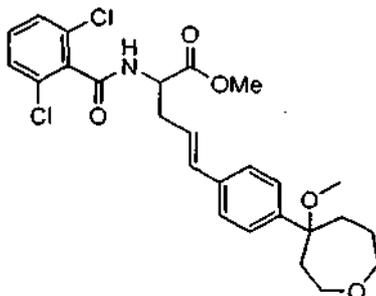
Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahidro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico



- 5 A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico (86 mg) en THF (1,7 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 0,1 N (1,7 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar la solución de reacción con éter, se concentró la capa acuosa para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico (66 mg).

#### Ejemplo 9

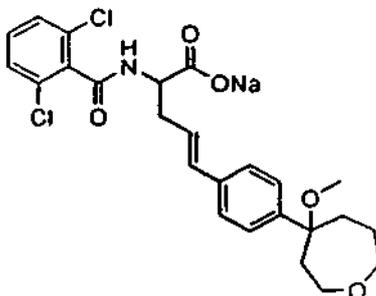
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (46 mg) con 4-(4-yodofenil)-4-metoxioxepano (60 mg) para obtener (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxi-oxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico (66 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para purificación.

#### Ejemplo 10

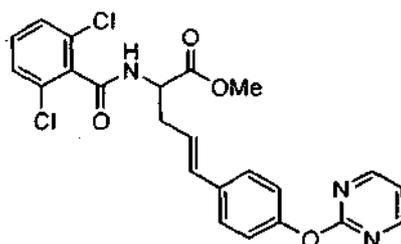
- 15 Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico (57 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico (18 mg).

- 20 Ejemplo 11

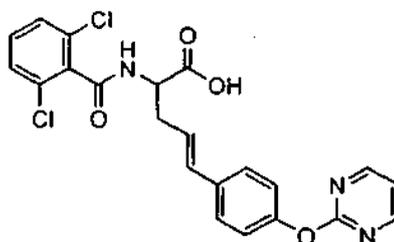
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (54,4 mg) con 2-(4-yodofenoxi)pirimidina (59,2 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (53,0 mg). Cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 10/1) se usó para purificación.

#### Ejemplo 12

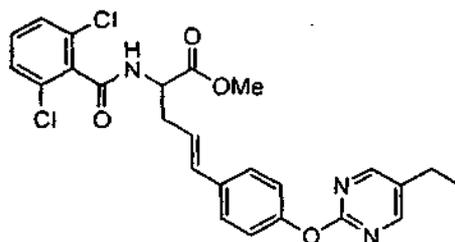
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (97,2 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (77,5 mg).

#### Ejemplo 13

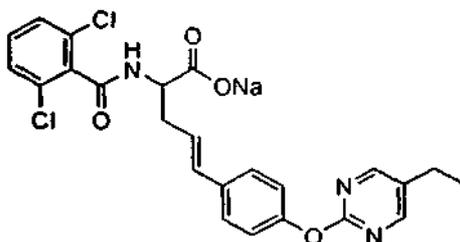
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (50,0 mg) con 2-(4-yodofenoxi)-5-etilpirimidina (54,1 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (62,2 mg). Cromatografía en columna (cloroformo) y cromatografía en capa fina (ciclohexano/acetato de etilo = 1/2) se usaron para purificación.

#### Ejemplo 14

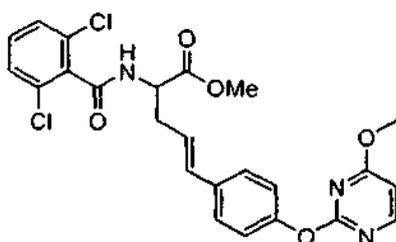
- 20 Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (62,2 mg) para obtener la sal del sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (45,1 mg).

#### 5 Ejemplo 15

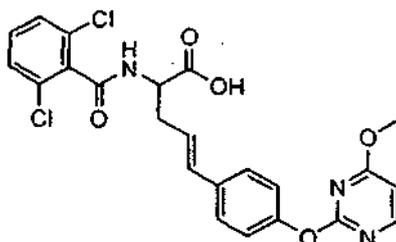
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



10 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (60 mg) con 2-(4-yodofenoxi)-4-metoxipirimidina (78 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (32 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1 → ciclohexano/cloroformo = 1/1 → 1/10 → 0/1) se usó para purificación.

#### Ejemplo 16

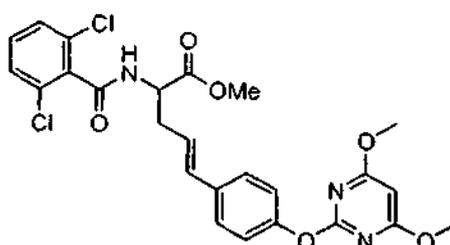
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



15 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (30 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (28 mg).

#### Ejemplo 17

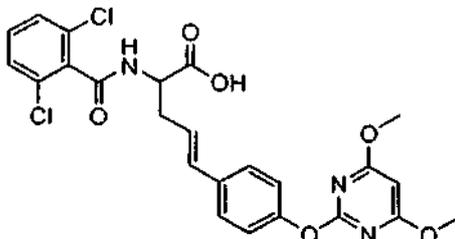
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (30 mg) con 2-(4-yodofenoxi)-4,6-dimetoxipirimidina (40 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (30 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para purificación.

5 Ejemplo 18

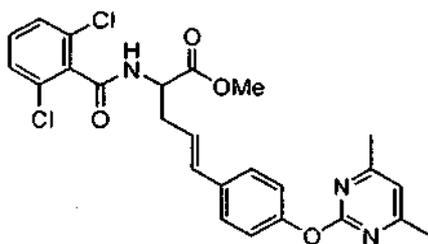
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



10 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (29 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (11 mg).

Ejemplo 19

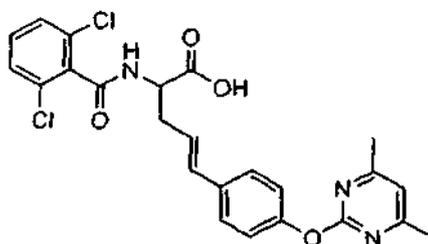
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



15 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (47 mg) con 2-(4-yodofenoxi)-4,6-dimetilpirimidina (56 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (44 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para purificación.

Ejemplo 20

Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico

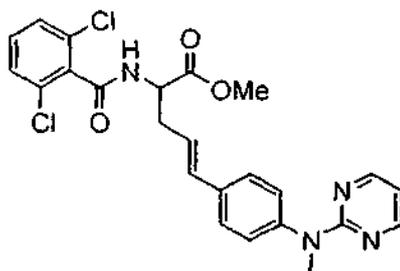


20

De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (44 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (36 mg).

Ejemplo 21

25 Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metilpirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico

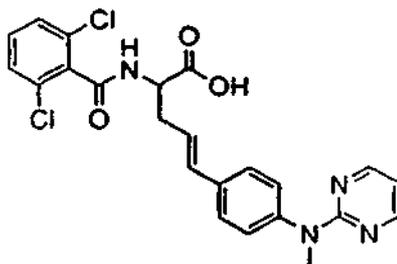


Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (170,8 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (222,2 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (2,20 g), N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (2,27 g) y carbonato de potasio (1,51 g) en DMF (20 ml), y se agitó la mezcla resultante.

- 5 a 80°C, durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y se lavó la mezcla resultante dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 1/1 → cloroformo). Se purificó el producto bruto obtenido de nuevo  
10 mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1 → 2/1) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (2,38 g).

#### Ejemplo 22

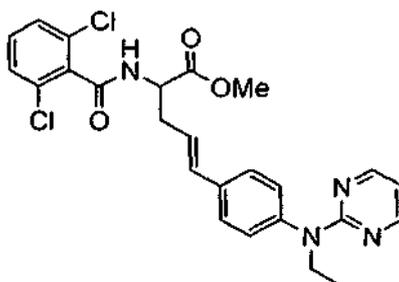
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 15 A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (2,38 g) en THF (20 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 0,5 N (14,7 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (120 ml) a la solución de reacción, y se lavó la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad  
20 para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (2,06 g).

#### Ejemplo 23

Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico

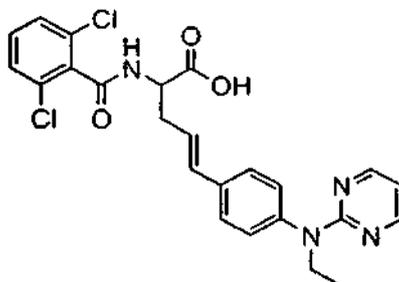


- 25 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (214 mg) con N-(4-yodofenil)-N-etilpirimidin-2-amina (254 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (258 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1 → hexano/acetato de etilo = 2/1 → hexano/acetato de etilo = 1/2) se

usó para purificación.

#### Ejemplo 24

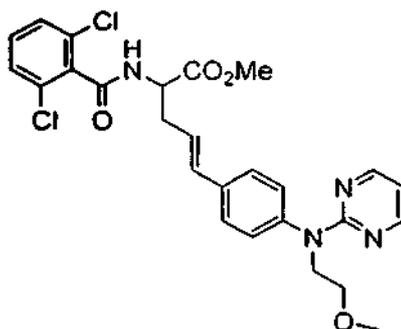
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (258 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (206 mg).

#### Ejemplo 25

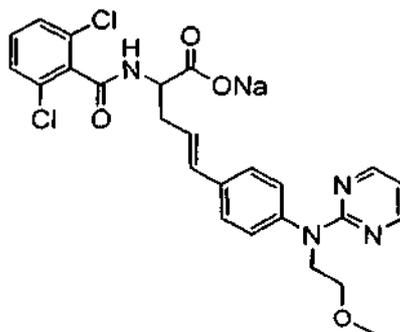
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (89 mg) con N-(4-yodofenil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina (116 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (120 mg).  
15 Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → ciclohexano/cloroformo = 1/1 → ciclohexano/cloroformo = 1/2) se usó para purificación.

#### Ejemplo 26

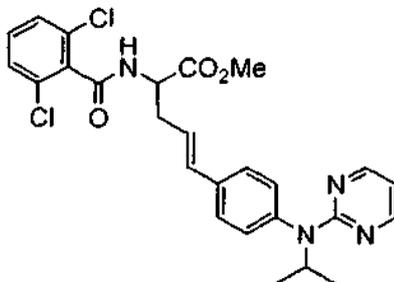
Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 20 De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (117 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (96 mg).

Ejemplo 27

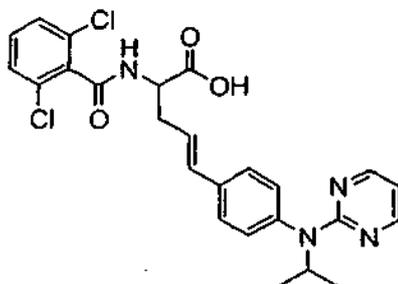
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (316,7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (411,8 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (4,09 g), N-(4-yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina (4,59 g) y carbonato de potasio (2,80 g) en DMF (50 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 6 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se le añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla resultante dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → 1/2). Se purificó el producto bruto obtenido de nuevo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 10/1 → 4/1) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (4,65 g).

Ejemplo 28

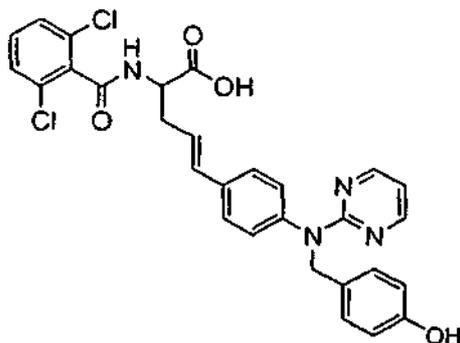
- 15 Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 20 A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (5,63 g) en THF (165 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 0,1N (165 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (200 ml) a la solución de reacción, y se lavó la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (4,68 g).

Ejemplo 29

- 25 Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-hidroxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico

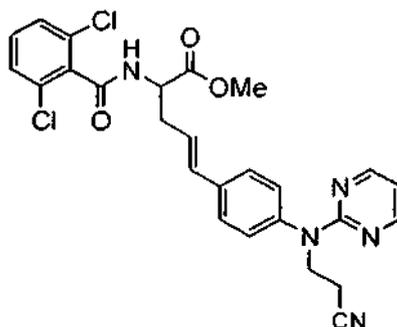


(1) De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (45,6 mg) con (4-yodofenil)-(4-acetoxibencil)pirimidin-2-ilamina (67,4 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-acetoxi-bencil)-pirimidin-2-il-amino)fenil]pent-4-enoico (61,7 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3-3/1) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 1/5) se usaron para purificación.

(2) A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-acetoxi-bencil)-pirimidin-2-il-amino)fenil]pent-4-enoico (61,7 mg) en THF (3,0 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 0,1 N (3,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, y se lavó la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-hidroxi-bencil)-pirimidin-2-il-amino)fenil]pent-4-enoico (43 mg).

### 15 Ejemplo 30

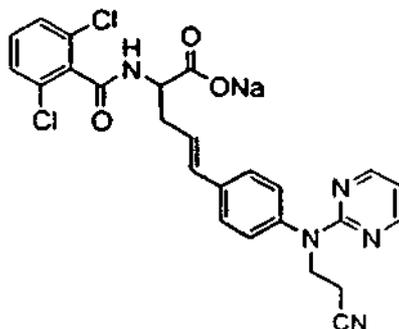
Éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (73 mg) con N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (94 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (100 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → 1/2 → 1/5) se usó para purificación.

### Ejemplo 31

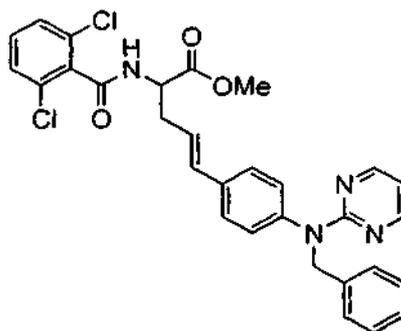
Sal de sodio del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (90 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (68 mg).

#### 5 Ejemplo 32

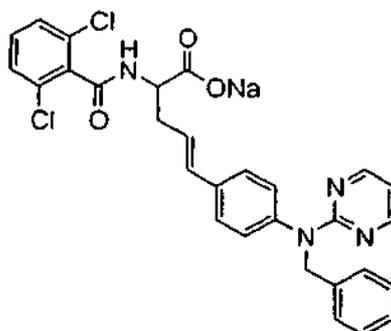
Éster metílico del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



10 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (59,3 mg) con N-bencil-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (67,0 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (58,7 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 2/1 → cloroformo) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 2/1) se usaron para purificación.

#### Ejemplo 33

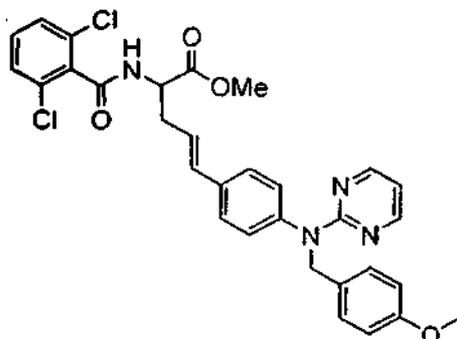
Sal de sodio del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



15 De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (58,7 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (33,5 mg).

Ejemplo 34

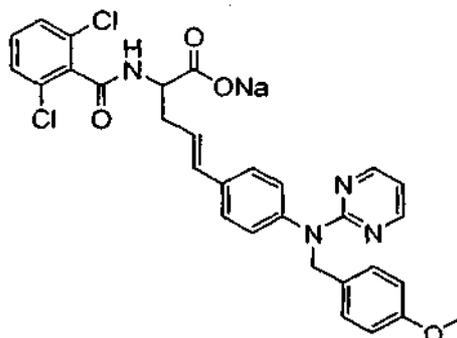
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (83,3 mg) con N-(4-metoxibencil)-N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (102,4 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (102,4 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1→1/3) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 1/5) se usaron para purificación.

Ejemplo 35

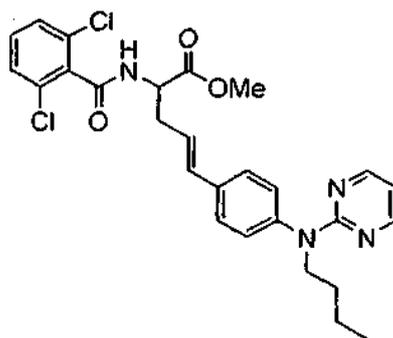
- 10 Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (102,4 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxibencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (76,4 mg).

- 15 Ejemplo 36

Éster metílico del ácido (E)-5-[4-(butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico

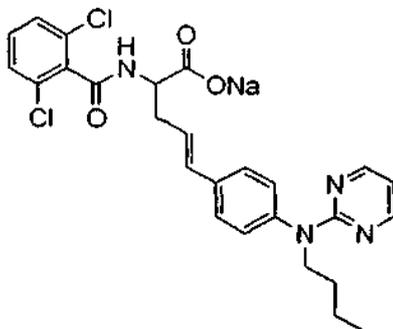


De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (90,4 mg) con N-(4-bromofenil)-N-butilpirimidin-2-amina (92,0 mg) para obtener el éster metílico del ácido

(E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (78,8 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 2/1 → cloroformo) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 2/1) se usaron para purificación.

#### Ejemplo 37

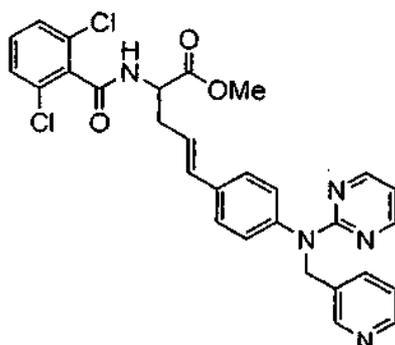
- 5 Sal de sodio del ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-5-[4-(butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (78,8 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-5-[4-(butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (42,0 mg).

- 10 Ejemplo 38

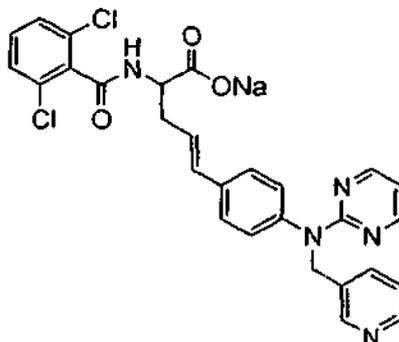
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (1.060,0 mg) con N-(4-bromofenil)-N-((piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina (120,0 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (147,8 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo → cloroformo/acetato de etilo = 1/1) y cromatografía de capa fina (cloroformo/acetato de etilo = 1/1) se usaron para purificación.

#### Ejemplo 39

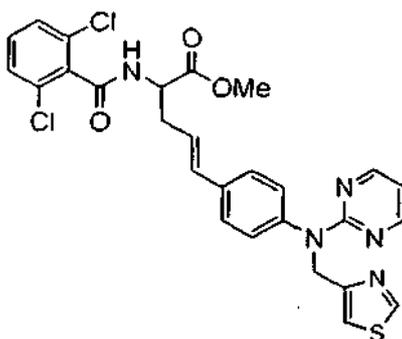
Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (147,8 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (114,4 mg).

#### 5 Ejemplo 40

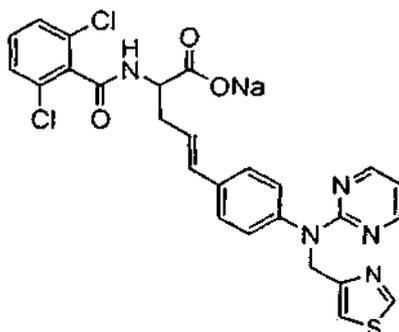
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-tiazol-4-ilmetil-amino)fenil]pent-4-enoico



10 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (78,0 mg) con N-(4-bromofenil)-N-((tiazol-4-il)metil)pirimidin-2-amina (90,0 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-il-tiazol-4-ilmetil-amino)fenil]pent-4-enoico (87,7 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo → cloroformo/acetato de etilo = 3/1) y cromatografía de capa fina (ciclohexano/acetato de etilo = 1/2) se usaron para purificación.

#### Ejemplo 41

Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-tiazol-4-ilmetil-amino)fenil]pent-4-enoico

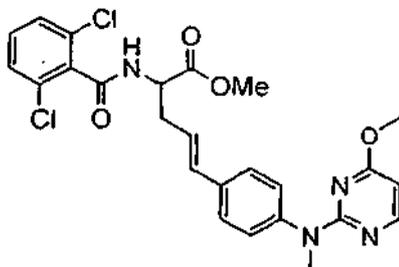


15

De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-tiazol-4-ilmetil-amino)fenil]pent-4-enoico (87,7 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-tiazol-4-ilmetil-amino)fenil]pent-4-enoico (63,6 mg).

Ejemplo 42

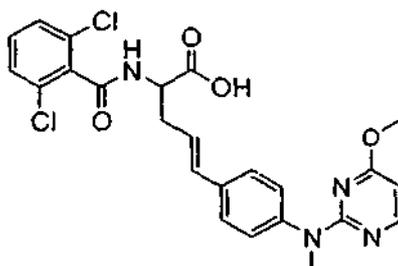
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (43 mg) con N-(4-yodofenil)-4-metoxi-N-metilpirimidin-2-amina (51 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (32 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para purificación.

Ejemplo 43

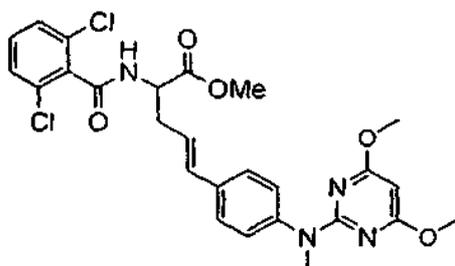
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (31 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (29 mg).

Ejemplo 44

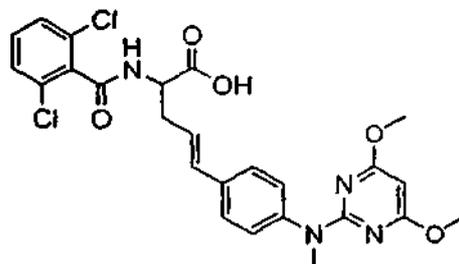
- 15 Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 20 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (80 mg) con N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxi-N-metilpirimidin-2-amina (118 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (92 mg). Se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para purificación.

Ejemplo 45

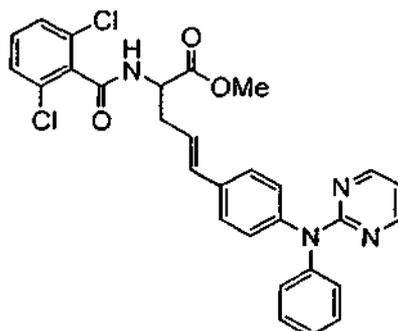
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (91 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (76 mg).

Ejemplo 46

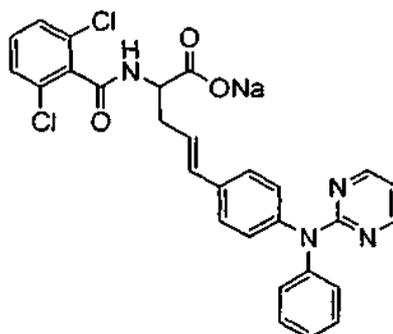
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(fenil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (52,4 mg) con N-(4-bromofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina (56,6 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(fenil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (40,0 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 1/1 → cloroformo) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 1/2) se usaron para purificación.

Ejemplo 47

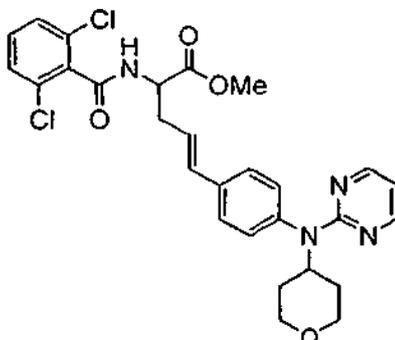
Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(fenil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 20 De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(fenil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (40,0 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(fenil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (25,3 mg).

Ejemplo 48

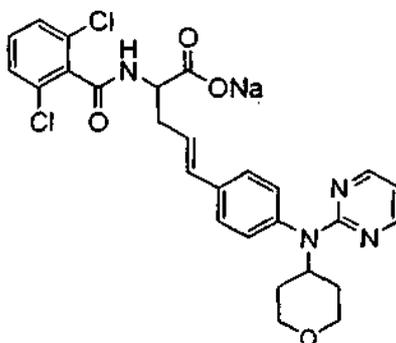
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidro-piran-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (164,0 mg) con el éster 4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amino]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (220,0 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidro-piran-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico (178,5 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 1/2 → cloroformo) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1) se usaron para purificación.
- 10

Ejemplo 49

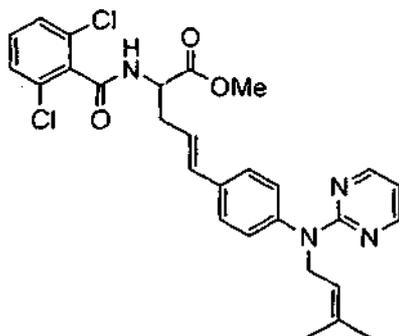
Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidro-piran-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidro-piran-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico (178,5 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidro-piran-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico (103 mg).

Ejemplo 50

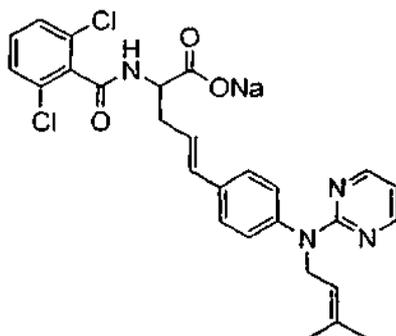
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-butenil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (145 mg) con N-(4-yodofenil)-N-(3-metil-2-butenil)pirimidin-2-amina (175 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-butenil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (133 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) se usó para purificación.

#### Ejemplo 51

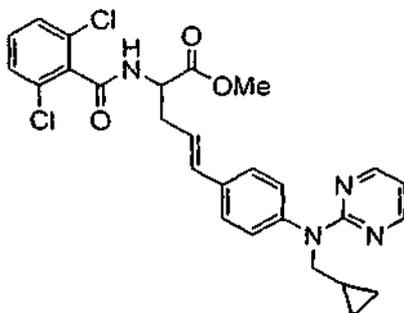
Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-butenil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-butenil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (133 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-butenil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (95 mg).

#### Ejemplo 52

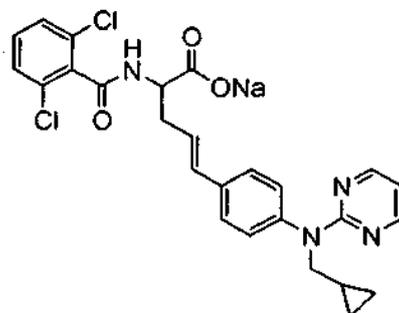
Éster metílico del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



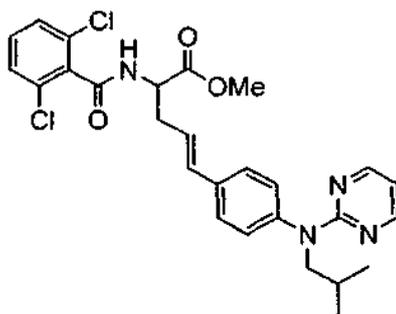
- 15 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (139 mg) con N-(ciclopropilmetil)-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (162 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (167 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) se usó para purificación.

Ejemplo 53

Sal de sodio del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-il-amino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



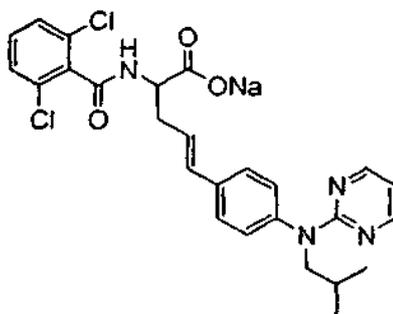
- 5 De la misma manera que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-il-amino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (153 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-il-amino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (101 mg).

Ejemplo 54

- 10 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (143 mg) con N-(4-yodofenil)-N-isobutilpirimidin-2-amina (167 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-il-amino)fenil]pent-4-enoico (159 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) se usó para purificación.

Ejemplo 55

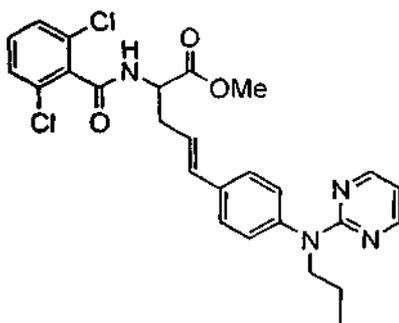
Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-il-amino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-il-amino)fenil]pent-4-enoico (157 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-il-amino)fenil]pent-4-enoico (128 mg).

Ejemplo 56

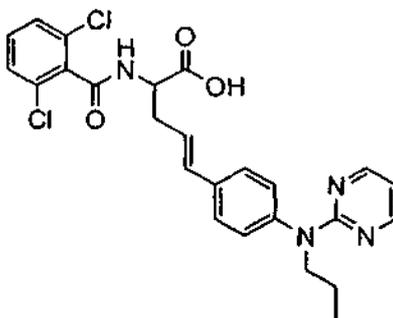
- 20 Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-il-amino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 1,2, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (171 mg) con N-(4-yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina (192 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (209 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 4/1 → 3/1) se usó para purificación.

#### Ejemplo 57

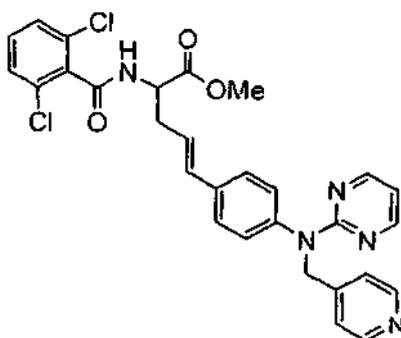
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (127 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (95 mg).

#### Ejemplo 58

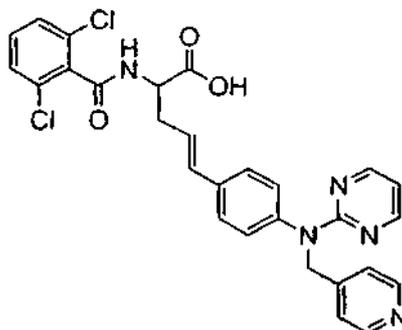
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (72 mg) con N-(4-yodofenil)-N-((piridin-4-il)metil)pirimidin-2-amina (93 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (99 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 1/2 → 1/3) se usó para purificación.

#### Ejemplo 59

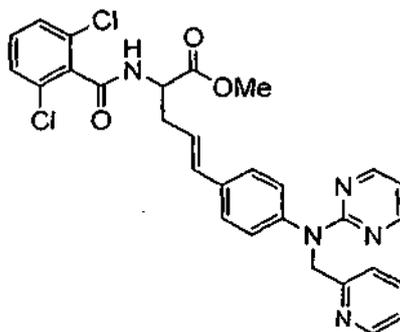
- 20 Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (99 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (48 mg).

#### 5 Ejemplo 60

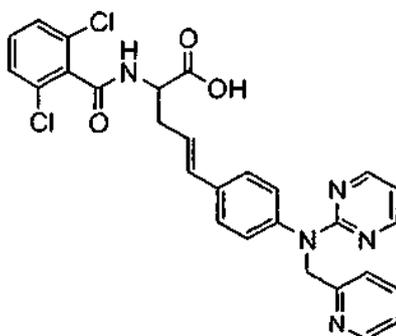
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



10 De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (124 mg) con N-(4-yodofenil)-N-((piridin-2-il)metil)pirimidin-2-amina (159 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (208 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1 → 1/2) se usó para purificación.

#### Ejemplo 61

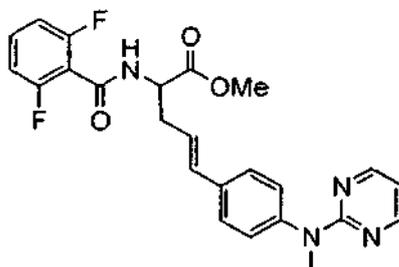
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



15 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-2-enoico (208 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (123 mg).

#### Ejemplo 62

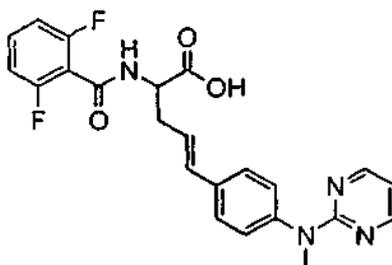
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron trietilamina (0,028 ml) y cloruro de 2,6-difluorobenzóilo (0,015 ml) a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (31,7 mg) en diclorometano (20 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 3/2) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (42 mg).

#### Ejemplo 63

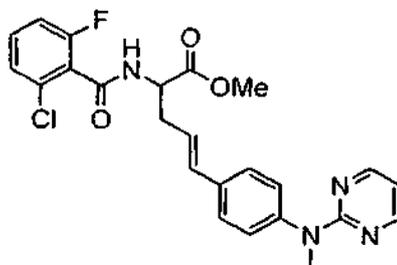
Ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (42 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (29 mg).

#### Ejemplo 64

Éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico

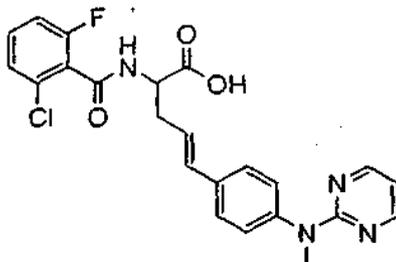


- 20 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron clorhidrato de EDC (39 mg) y HOBt (3 mg) a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (51 mg) y ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico en diclorometano (1,5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 28 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante

cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: hexano/acetato de etilo = 1/2) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (39 mg).

#### Ejemplo 65

Ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico

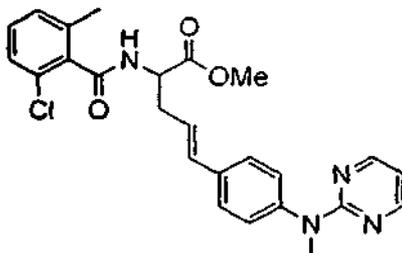


5

De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (39 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (34 mg).

#### Ejemplo 66

10 Éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



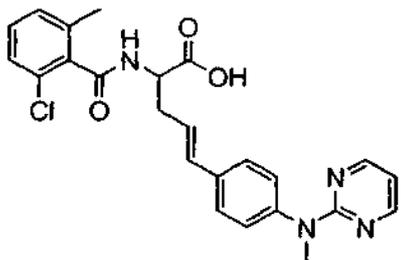
15

Bajo una atmósfera de argón, se añadieron cloruro de oxalilo (0,022 ml) y DMF (0,002 ml) a una solución de ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (29 mg) en diclorometano (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción y se disolvió el residuo en diclorometano (1,0 ml). A la solución, se le añadieron éster metílico del ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (50 mg) y trietilamina (0,05 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo la solución resultante con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (63 mg).

20

#### Ejemplo 67

Ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



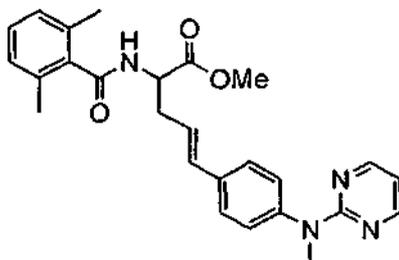
25

De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (63 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-

(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (57 mg).

Ejemplo 68

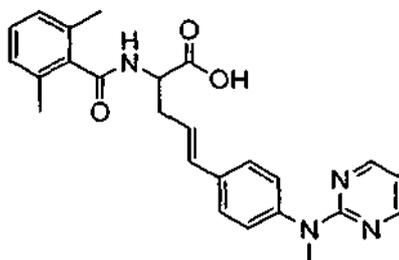
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron cloruro de oxalilo (0,025 ml) y DMF (0,002 ml) a una solución de ácido 2,6-dimetilbenzoico (24 mg) en diclorometano (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción y se disolvió el residuo en diclorometano (1,0 ml). A la solución, se le añadieron éster metílico del ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (50 mg) y trietilamina (0,05 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la solución resultante con diclorometano, seguido del secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: hexano/acetato de etilo = 3/2) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (62 mg).

15 Ejemplo 69

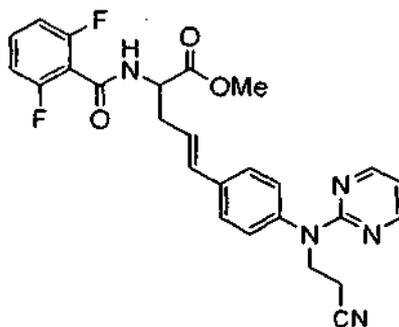
Ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 20 De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (62 mg) para obtener el ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (47 mg).

Ejemplo 70

Éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico

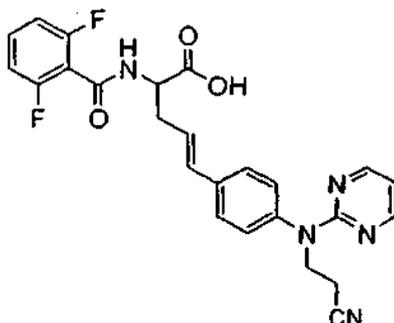


De la misma forma que en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-

4-enoico (17 mg) con N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (24 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico (18 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para purificación.

#### Ejemplo 71

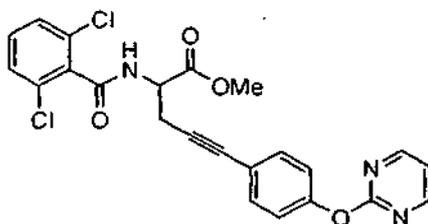
- 5 Ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico



De la misma forma que en el ejemplo 2, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico (18 mg) para obtener el ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico (10 mg).

#### 10 Ejemplo 72

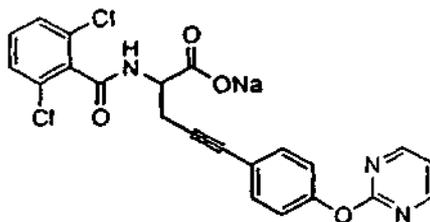
Éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico



- 15 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron yoduro de cobre (2,8 mg) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (5,2 mg) a una solución del éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico (74 mg) y 2-(4-yodofenoxi)pirimidina (81 mg) en una mezcla de THF/diisopropilamina (3/1) (5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción y se añadió acetato de etilo al residuo. Se retiró la materia insoluble por filtración, y se lavó el filtrado una vez con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado.
- 20 Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → ciclohexano/cloroformo = 1/3) para obtener el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico (100 mg).

#### Ejemplo 73

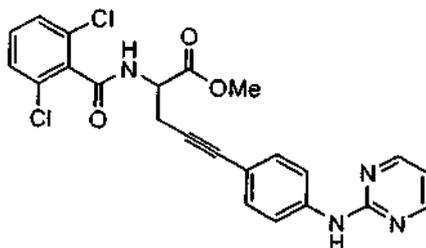
Sal de sodio del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico



- 25 De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico (100 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico (85 mg).

Ejemplo 74

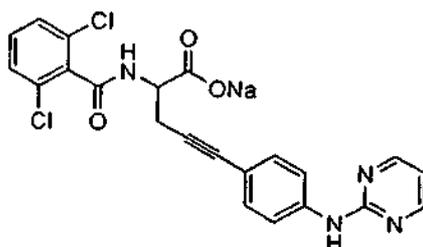
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico



- 5 De la misma forma que en el ejemplo 72, se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico (50,0 mg) con N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (49,5 mg) para obtener el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico (80,0 mg). Cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 3/1 → cloroformo/acetato de etilo = 5/1) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: cloroformo/acetato de etilo = 3/1) se usaron para purificación.

Ejemplo 75

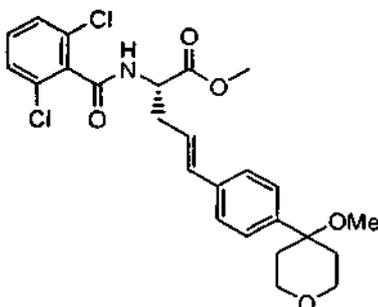
- 10 Sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico



De la misma forma que en el ejemplo 8, se hidrolizó el éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico (80,0 mg) para obtener la sal de sodio del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico (62,3 mg).

- 15 Ejemplo 76

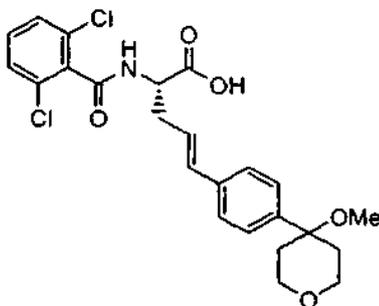
Éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 20 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (295 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (384 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (7,60 g), tetrahydro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-pirano (8,00 g) y carbonato de potasio (5,21 g) en DMF (90 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se le añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla resultante 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente ciclohexano/cloroformo = 2/1 → 1/4). Se purificó adicionalmente el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (9,80 g).

Ejemplo 77

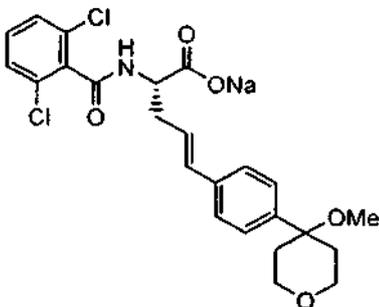
Ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



5 En un disolvente mezclado de THF (250 ml) y agua (125 ml), se disolvió éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (9,80 g), y se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C. Se le añadió octahidrato de hidróxido de bario (3,14 g) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 8 horas. Se concentró la solución de reacción para retirar THF y se le añadió agua (150 ml), seguido del lavado de la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 1 N en pequeñas porciones, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Se purificó adicionalmente el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = acetato de metilo) para obtener el ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (6,15 g).

15 Ejemplo 78

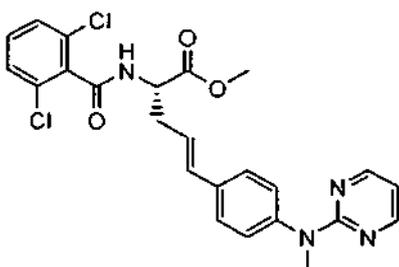
Sal de sodio del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



20 Al ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (4,24 g), se añadieron THF (8,86 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuosa 1N (8,86 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se concentró la solución de reacción hasta sequedad para obtener la sal de sodio del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (4,30 g).

Ejemplo 79

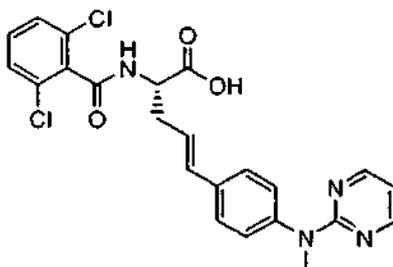
Éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



5 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (93,2 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (121,2 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (1,20 g), N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1,24 g) y carbonato de potasio (824 mg) en DMF (20 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se le añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla resultante dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 1/1 → cloroformo). Se purificó el producto bruto obtenido de nuevo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1 → 2/1) para obtener el éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (1,28 g).

#### Ejemplo 80

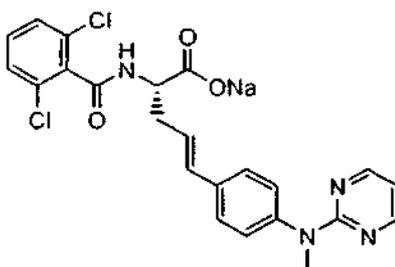
Ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



15 Se enfrió una solución de éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (1,28 g) en THF (45 ml) hasta 0°C. A la solución, se añadió solución de hidróxido de litio acuosa 0,1 N (40 ml), y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 40 minutos. Se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, y se lavó la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 1N en pequeñas porciones, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad para obtener el ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (1,01 g).

#### Ejemplo 81

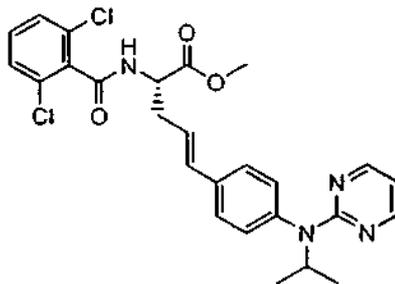
Sal de sodio del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



25 A una solución de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (10,60 g) en metanol (200 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N (22,5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se concentró la solución de reacción hasta sequedad para obtener la sal de sodio del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (11,08 g). IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3385, 1584, 1552, 1486, 1431, 1397, 1315, 1195, 1112, 968, 799.

#### 30 Ejemplo 82

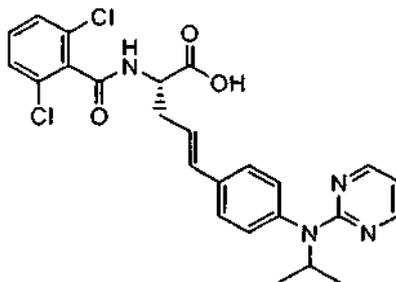
Éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



5 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (19,9 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (25,9 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (514,4 mg), N-(4-yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina (577,4 mg) y carbonato de potasio (352,9 mg) en DMF (6 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 7 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se le añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla resultante dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1→1/1→1/3). Se purificó el producto bruto obtenido de nuevo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 6/1→4/1→2/1) para obtener el éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (553,6 mg).

#### Ejemplo 83

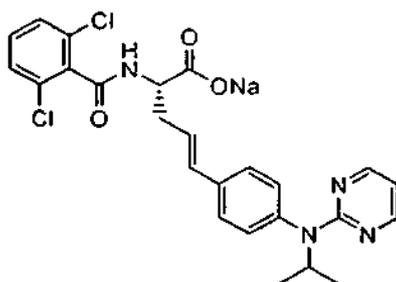
Ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



15 Se enfrió una solución de éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (526,2 g) en THF (15 ml) hasta 0°C. A la solución, se añadió solución de hidróxido de litio acuosa 0,1 N (15,4 ml), y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 40 minutos. Se añadió agua (20 ml) a la solución de reacción, y se lavó la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiéndole ácido clorhídrico 1N en pequeñas porciones, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el sulfato de sodio anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad para obtener el ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (420,7 mg).

#### Ejemplo 84

Sal de sodio del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico

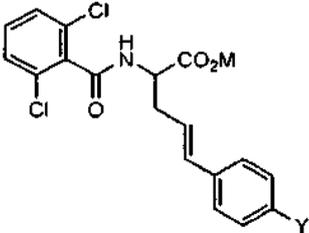
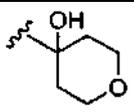
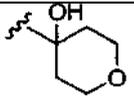
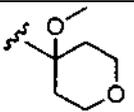
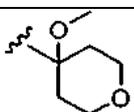
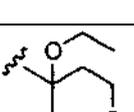
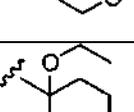
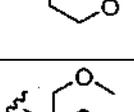
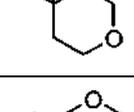
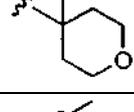


25 A una suspensión de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico  
65

(390,4 mg) en metanol (15 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N (0,782 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se concentró la solución de reacción hasta sequedad para obtener la sal de sodio del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (388,8 mg). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3386, 2974, 1585, 1549, 1509, 1455, 1292, 1122, 968, 798, 780. Los datos de los espectros de los compuestos de los ejemplos 1 a 84 se muestran en las tablas 8-16.

5

Tabla 8

				
N.º de ej.	Y	M	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
1		Me	478 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,62-1,67 (2H, m), 2,11-2,19 (2H, m), 2,79-2,97 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,84-3,95 (4H, m), 5,01,5,05 (1H, m), 6,13-6,17 (1H, m), 6,50-6,54 (2H, m), 7,24-7,34 (5H, m), 7,42 (2H, d, J=8,1Hz)
2		H	462 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,66 (4H, m), 2,82 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,86 (4H, m), 4,95 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,56 (1H, m), 7,24-7,40 (7H, m)
3		Me	492 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,92 (4H, s.), 2,77-2,84 (1H, m), 2,94-2,96 (4H, m.a.), 3,73-3,80 (7H, m.a.), 5,03 (1H, dd, J=12,9, 5,6Hz), 6,12- 6,20 (1H, m), 6,52 (1H, d, J=15,6Hz), 6,73-6,75 (1H, a.), 7,22- 7,45 (7H, m)
4		H	476 (M-H) <sup>-</sup>	dmsó-d <sub>6</sub> , δ 1,87-1,90 (4H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,66-3,68 (4H, m), 4,55-4,58 (1H, m.a.), 6,30 (1H, td, J=15,9, 7,1Hz), 6,50 (1H, d, J= 5,9Hz), 7,31-7,50 (7H, m), 9,10 (1H, s.a.), 12,77 (1H, s.a.)
5		Me	506 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,14 (3H, t, J=7,1Hz), 1,92-2,04 (4H, m), 2,80-2,98 (2H, m), 3,05-3,11 (2H, dd, J=14,2, 7,1Hz), 3,81 (3H, s), 3,74- 3,92 (4H, m), 5,02-5,06 (1H, m), 6,13-6,17 (1H, m), 6,48 (1H, d, J=7,6Hz), 6,52 (1H, d, J=15,9Hz), 7,25-7,34 (7H, m)
6		H	490 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,13 (3H, t, J=6,8Hz), 1,95 (4H, m), 2,87 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,07 (2H, q, J=7,1Hz), 3,89 (4H, m), 5,03 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,57 (2H, m), 7,23-7,32 (7H, m)
7		Me	506 (M+H) <sup>+</sup>	
8		Na	490 (M-Na) <sup>-</sup>	dmsó-d <sub>6</sub> , δ 1,80-1,86 (2H, m), 1,97-2,01 (2H, m), 2,59-2,66 (1H, m), 2,75-2,79 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,29-3,34 (4H, m), 3,64-3,67 (2H, m), 4,01 (1H, d.a., J=5,9Hz), 6,19-6,27 (1H, m), 6,36 (1H, d, J=16,1Hz), 7,24-7,47 (7H, m), 7,69 (1H, d, J=6,1Hz)
9		Me	506 (M+H) <sup>+</sup>	

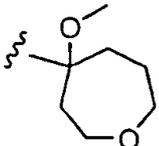
10		Na	490 (M-Na) <sup>-</sup>	dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> , δ 1,85-1,94 (2H, m), 2,03-2,51 (4H, m), 2,59-2,66 (1H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,52-3,72 (4H, m), 3,99 (1H, dd, J=11,0, 5,4Hz), 6,21-6,28 (1H, m), 6,37 (1H, d, J=15,9Hz), 7,28 (4H, s), 7,34-7,43 (1H, m), 7,46 (2H, d, J=7,1Hz), 7,67 (1H, d, J=5,6Hz)
----	---	----	----------------------------	--

Tabla 9

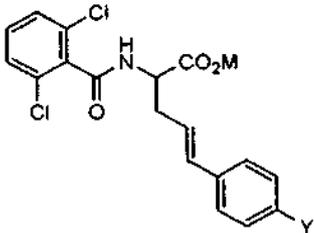
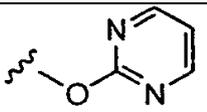
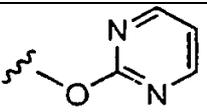
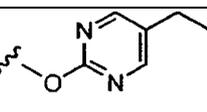
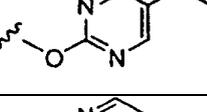
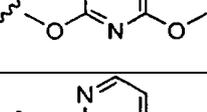
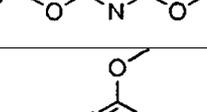
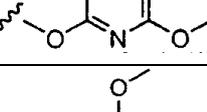
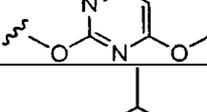
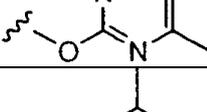
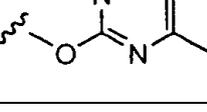
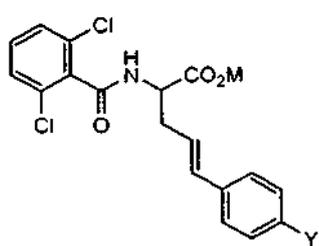
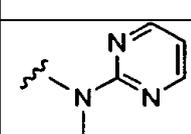
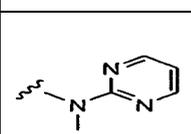
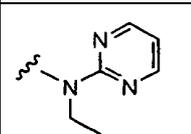
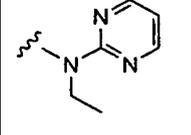
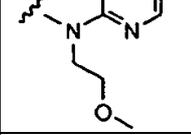
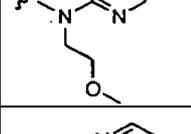
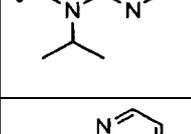
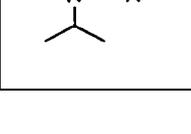
				
N.º de ej.	Y	M	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
11		Me	472 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,71-2,78 (1H, m), 2,86-2,92 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,93-4,98 (1H, m), 5,99-6,07 (1H, m), 6,45 (1H, d, J=15,9Hz), 6,52 (1H, a.), 6,95 (1H, t, J=4,9Hz), 7,05 (2H, d, J=8,5Hz), 7,08-7,25 (3H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 8,47 (2H, d, J=4,9Hz)
12		H	456 (M-H) <sup>-</sup>	dmsO-d <sup>6</sup> , δ 2,57-2,64 (1H, m), 2,71-2,76 (1H, m), 4,57-4,62 (1H, m), 6,24-6,31 (1H, m), 6,53 (1H, d, J=15,9Hz), 7,14 (2H, d, J=8,5Hz), 7,25 (1H, t, J=4,9Hz), 7,35-7,49 (5H, m), 8,63 (2H, d, J=4,9Hz), 9,14 (1H, d, J=8,1 Hz), 12,78 (1H, s.a.)
13		Me	500 (M+H) <sup>+</sup>	
14		Na	484 (M-Na) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 125 (3H, t, J=7,6Hz), 2,62 (2H, dd, J=7,6, 4,2Hz), 2,86 (1H, m), 2,92 (1H, m), 4,96 (1H, m), 6,10 (1H, dt, J=15,9, 7,6Hz), 6,47 (1H, d, J=15,9Hz), 6,62 (1H, d, J=7,3Hz), 7,02 (2H, d, J=8,6Hz), 7,30 (5H, m), 8,42 (2H, s)
15		Me	502 (M+H) <sup>+</sup>	
16		H	486 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,83 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,82 (3H, s), 5,04 (1H, dd, J = 5,4 and 13,0 Hz), 6,10 (1H, m), 6,45-6,55 (2H, m), 7,07-7,48 (7H, m), 8,17 (1H, d, J = 5,6 Hz)
17		Me	532 (M+H) <sup>+</sup>	
18		H	516 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,80 (1H, m), 2,93 (1H, m), 3,81 (6H, s), 5,03 (1H, m), 5,97 (1H, m), 6,42-6,46 (2H, m), 6,84 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,24-7,38 (5H, m)
19		Me	502 (M+H) <sup>+</sup>	
20		H	484 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,40 (6H, s), 2,84 (1H, m), 2,97 (1H, m), 5,05 (1H, m), 6,09 (1H, m), 6,46-6,55 (2H, m), 6,76 (2H, s), 7,07-7,35 (5H, m)

Tabla 10

				
N.º de ej.	Y	M	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
21		Me	485 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,78-2,85 (1H, m), 2,91-2,98 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,99-5,04 (1H, m), 6,04-6,12 (1H, m), 6,43 (1H, d, J=7,8Hz), 6,50 (1H, d, J=15,9Hz), 6,55 (1H, t, J=4,6Hz), 7,22-7,35 (7H, m), 8,31 (2H, d, J=4,6Hz)
22		H	469 (M-H) <sup>-</sup>	dmso-d <sup>6</sup> , δ 2,57-2,64 (1H, m), 2,69-2,73 (1H, m), 3,43 (3H, s), 4,58 (1H, dd, J=13,4, 8,3Hz), 6,27 (1H, td, J=16,1, 7,3Hz), 6,51 (1H, d, J=16,1Hz), 6,72 (1H, t, J=4,9Hz), 7,27 (2H, d, J=8,3Hz), 7,35 (2H, d, J=8,5Hz), 7,39-7,49 (3H, m), 8,34-8,36 (2H, m), 9,14 (1H, d, J=8,3Hz), 12,76 (1H, s)
23		Me	499 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,23 (3H, t, J=6,8Hz), 2,81-3,00 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, q, J = 6,8 Hz), 5,04 (1H, dt, J = 5,1, 7,8 Hz), 6,11(1H, dt, J = 7,8, 15,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,19-7,38 (7H, m), 8,31 (2H, d, J = 4,9 Hz).
24		H	483 (M-H) <sup>-</sup>	dmso-d <sup>6</sup> , δ 1,12(3H, t, J = 6,8 Hz), 2,57-2,75(2H, m), 3,95(2H, q, J = 6,8 Hz), 4,58(1H, dt, J = 5,1, 8,3 Hz), 6,28(1H, dt, J=7,1, 15,6Hz), 6,52(1H, d, J=15,6 Hz), 6,68(1H,t,J=4,9 Hz), 7,19-7,49 (7H, m), 8,32(2H, d, J = 4,9 Hz), 9,13(1H, d, J = 8,3 Hz).
25		Me	529 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,81-3,00(2H, m), 3,32(3H,s), 3,63(2H, t, J= 5,9 Hz), 3,82 (3H, s), 4,15(2H, t, J = 5,9 Hz), 5,04(1H, dt, J = 5,1, 7,8Hz), 6,11(1H, dt, J=7,3, 15,4 Hz), 6,45(1H, d, J= 7,8 Hz), 6,53(1H, d, J = 15,4 Hz), 6,55(1H, t, J = 4,9 Hz), 7,24-7,37(7H, m), 8,31(2H, d, J = 4,9 Hz).
26		Na	513 (M-Na) <sup>-</sup>	dmso-d <sup>6</sup> , δ 2,60-2,82(2H, m), 3,19(3H, s), 3,51(2H, t, J=6,1 Hz), 4,01-4,06(3H, m), 6,23(1H, dt, J=7,1, 15,6 Hz), 6,38(1H, d, J = 15,6 Hz), 6,69(1H, t, J = 4,9 Hz), 7,18-7,46(7H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 8,32(2H, d, J = 4,9 Hz)
27		Me	513 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz) , 2,82-3,01(2H, m), 3,83 (3H, s), 5,05(1H, dt, J = 5,1, 7,6 Hz), 5,15(1H, dq, J= 6,6, 6,8 Hz), 6,14(1H, dt, J=7,6, 15,9 Hz), 6,47(1H, d, J=7,6Hz), 6,48(1H,t,J = 4,9 Hz), 6,55(1H, d, J = 15,9 Hz), 7,06-7,40(7H, m), 8,28(2H, d, J = 4,9 Hz).
28		H	497 (M-H) <sup>-</sup>	dmso-d <sup>6</sup> , δ 1,06(3H,s), 1,08(3H,s), 2,59-2,66(1H,m), 2,70-2,76 (1H, m), 4,60 (1H, td, J=8,3, 5,1Hz), 5,06 (1H, td, J=13,4, 6,6Hz), 6,31 (1H, td, J=14,9, 7,1Hz), 6,54 (1H, d, J=15,9Hz), 6,62 (1H, t, J=4,9Hz), 7,05 (2H, d, J=8,3Hz), 7,38-7,43 (3H, m), 7,48 (2H, d, -8,5Hz), 8,34-8,36 (2H,m), 9,15(1H,d,J=8,3Hz), 12,77 (1H, s)

29		H	561 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,62 (2H, m), 4,74 (1H, dd, J=7,6, 4,6Hz), 5,01 (1H, s.a.), 5,08 (1H, dd, J=25,9, 15,4Hz), 5,84 (1H, dt, J=15,9, 8,1Hz), 6,16 (1H, d, J=15,9Hz), 6,35 (1H, d, J=7,3Hz), 6,66 (3H, m), 6,98 (1H, s.a.), 7,05 (4H, m), 7,25 (5H, m), 8,41 (2H, d, J=4,9Hz)
30		Me	524 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,81(2H, t, J = 6,8 Hz), 2,81-3,02 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,25 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,04(H, dt, J = 5,4, 7,8 Hz), 6,14(1H, dt, J=7,6, 15,6 Hz), 6,48(1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53(1H, d, J = 15,6 Hz), 6,65(1H, t, J = 4,9 Hz), 7,22-7,41(7H, m), 8,34(2H, d, J = 4,9 Hz).

Tabla 11

N.º de ej.	Y	M	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
31		Na	508 (M-Na) <sup>-</sup>	dmsó-d <sup>6</sup> , δ 2,60-2,82(2H, m), 2,83(2H, t, J = 6,8 Hz), 4,00-4,06(1H, m), 4,17(2H, t, J = 6,8 Hz), 6,25(1H, dt, J = 7,1, 15,6 Hz), 6,40(1H, d, J = 15,6 Hz), 6,76(1H, t, J = 4,9 Hz), 7,21-7,46(7H, m), 7,66-7,73 (1H, m), 8,37(2H, d, J = 4,9 Hz)
32		Me	561 (M+H) <sup>+</sup>	
33		Na	545 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,73 (1H, m), 2,91 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J=6,6, 4,9Hz), 5,22 (2H, s.a.), 6,31 (1H, dt, J=15,6, 7,1Hz), 6,49 (1H, d, J=15,6Hz), 6,69 (1H, t, J=4,9Hz), 7,09 (2H, d, J=8,5Hz), 7,19 (6H, m), 7,34 (5H, m), 8,30 (2H, d, J=4,9Hz)
34		Me	591 (M+H) <sup>+</sup>	
35		Na	575 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,73 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,60 (1H, m), 5,14 (2H, s.a.), 6,32 (1H, dt, J=15,9, 7,3Hz), 6,49 (1H, d, J=15,9Hz), 6,67 (1H, t, J=4,9Hz), 6,77 (2H, d, J=8,8Hz), 7,04 (2H, d, J=8,3Hz), 7,12 (2H, d, J=8,8Hz), 7,35 (5H, m), 8,29 (2H, d, J=4,9Hz)
36		Me	527 (M+H) <sup>+</sup>	
37		Na	511 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 0,91 (3H, t, J=7,3Hz), 1,31 (2H, m), 1,58 (2H, td, J=7,3, 4,9Hz), 2,75 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,94 (2H, t, J=7,3Hz), 4,60 (1H, dd, J=7,6, 4,9Hz), 6,35 (1H, dt, J=15,6, 7,3Hz), 6,54 (1H, d, J=15,6Hz), 6,62 (1H, t, J=4,9Hz), 7,14 (2H, d, J=8,6Hz), 7,37 (5H, m), 8,25 (1H, d, J=4,9Hz)

38		Me	562 (M+H) <sup>+</sup>	
39		Na	546 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,73 (1H, m), 2,91 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J=6,6, 4,9Hz), 5,27 (2H, s), 6,31 (1H, dt, J= 15,6, 7,3Hz), 6,50 (1H, d, J=15,6Hz), 6,73 (1H, t, J=4,9Hz), 7,12 (2H, d, J=8,3Hz), 7,35 (6H, m), 7,73 (1H, d, J=7,8Hz), 8,31 (2H, d, J=4,9Hz), 8,36 (1H, d, J=4,4Hz), 8,50 (1H, s.a.)
40		Me	568 (M+H) <sup>+</sup>	

Tabla 12

N.º de ej.	Y	M	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
41		Na	552 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,64 (1H, m), 2,82 (1H, m), 4,48 (1H, dd, J=6,6, 4,6Hz), 5,28 (2H, s.a.), 6,23 (1H, dt, J=15,9, 6,9Hz), 6,40 (1H, d, J=15,9Hz), 6,62 (1H, t, J=4,9Hz), 7,10 (2H, d, J=8,6Hz), 7,29 (7H, m), 8,21 (2H, d, J=4,9Hz), 8,81 (1H, d, J=2,0Hz)
42		Me	515 (M+H) <sup>+</sup>	
43		H	499 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,83 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,10 (1H, m), 6,44-6,54 (2H, m), 7,07-7,35 (7H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz).
44		Me	545 (M+H) <sup>+</sup>	
45		H	529 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,82 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,79 (6H, s), 5,05 (1H, dd, J = 5,6 y 13,4 Hz), 6,11 (1H, m), 6,49 (2H, m), 7,24-7,34 (7H, m).
46		Me	547 (M+H) <sup>+</sup>	
47		Na	531 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,73 (1H, m), 2,92 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J=6,4, 4,6Hz), 6,32 (1H, dt, J=15,9, 7,3Hz), 6,50 (1H, d, J=15,9Hz), 6,81 (1H, t, J=4,9Hz), 7,12 (2H, d, J=8,6Hz), 7,20 (3H, m), 7,36 (8H, m), 8,30 (2H, d, J=4,9Hz)

48		Me	555 (M+H) <sup>+</sup>	
49		Na	539 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 1,48 (1H, dd, J=12,5, 4,6Hz), 1,54 (1H, dd, J=12,5, 4,6Hz), 1,83 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,93 (1H, m), 3,52 (2H, m), 4,00 (2H, m), 4,61 (1H, dd, J=6,6, 4,9Hz), 4,5J-4,97 (1H, m), 6,38(1H,dt, J=15,6,7,1Hz), 6,57 (1H,d,J=15,6Hz), 6,61 (1H, t J=4,9Hz). 7,02 (2H, d, J=8,3Hz), 7,38 (3H, m), 7,45 (2H, d, J=15,6Hz). 8,23 (2H, d, J=4,9Hz)
50		Me	539 (M+H) <sup>+</sup>	
51		Na	523 (M-Na) <sup>-</sup>	dmsO-d <sup>6</sup> , δ 1,52 (3H, s), 1,63 (3H, s), 2,60-2,68 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 4,51-4,53 (2H, m), 5,26-5,34 (1H, m), 6,20-6,27 (1H, m), 6,39 (1H, d, J=15,9Hz), 6,68 (1H, t, J=4,6Hz), 7,15-7,75 (7H, m), 8,32-8,45 (3H, m)

Tabla 13

N.º de ej.	Y	M	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
52		Me	525 (M+H) <sup>+</sup>	
53		Na	509 (M-Na) <sup>-</sup>	dmsO-d <sup>6</sup> , δ 0,08-0,16 (2H, m), 0,35-0,41 (2H, m), 1,04-1,12 (1H, m), 2,62-2,68 (1H, m), 2,77-2,84 (1H, m), 3,80 (2H, d, J=6,8Hz), 4,11 (1H, dd, J=11,2, 5,4Hz), 6,22-6,29 (1H, m) 6,41 (1H, d, J=15,9Hz), 6,67 (1H, t, J=4,6Hz), 7,18-7,46 (7H, m), 7,78 (1H, d, J=6,4Hz), 8,30 (2H, d, J=4,6Hz)
54		Me	527 (M+H) <sup>+</sup>	
55		Na	511 (M-Na) <sup>-</sup>	dmsO-d <sup>6</sup> , δ 0,85 (6H, d, =6,8Hz), 1,83-1,92 (1H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 3,83 (2H, d, J=7,3Hz), 4,02 (1H, dd, J=11,2, 5,1Hz), 6,20-6,27 (1H, m), 6,39 (1H, d, J=15,6Hz), 6,66 (1H, t, J=4,6Hz), 7,19-7,47 (7H, m), 7,70 (1H, d, J=6,1 Hz), 8,30 (2H, d, J=4,6Hz)

(continuación)

N.º de ej.	Y	M	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
56		Me	525(M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 0,91 (3H, t, J=7,6Hz), 1,66 (2H, dd, J=15, 4, 7,6Hz), 2,99-2,87 (1H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (2H, t, J=7,6Hz), 5,04 (1H, td, J=7,8, 5,1Hz), 6,07-6,14 (1H, m), 6,46 (1H, d, J=7,6Hz), 6,52 (1H, t, J=9,6Hz), 6,53 (1H, d, J=15,9Hz), 7,16-7,37 (7H, m), 8,29 (2H, d, J=4,6Hz)
57		H	509(M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 0,91(3H, t, J = 7,3 Hz), 1,66(2H, s, J = 7,6 Hz), 2,66(2H, m.a.), 3,81~3,97(2H, m), 4,75(1H, dt, J = 7,3, 5,1 Hz), 5,92( 1H, ddd, J = 15,1, 7,6, 7,6Hz), 6,21(1H, d, J = 15,9Hz), 6,29(1H, d, J = 7,3 Hz), 6,62(1H, t, J =4,9 Hz), 7,20(2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28-7,37(5H, m), 8,41(2H, d, J = 4,9 Hz)
58		Me	562(M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,80-2,98 (2H, m), 3,81 (3H, s), 5,00-5,04 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,08-6,12 (1H, m), 6,45 (1H, d, J=7,6Hz), 6,49 (1H, d, J=15,4Hz), 6,64 (1H t, J=4,6Hz), 7,20 (2H, d, J=7,1Hz), 7,25-7,38 (7H, m), 8,34 (2H, d, J=4,9Hz), 8,50 (2H, d, J=4,6Hz)
59		H	546(M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,90-3,07(2H, m), 9,92(1H, dd.a.), 5,26(2H, dd, J = 18,8, 16,8 Hz), 6,12(1H, ddd, J = 15,3, 7,6, 7,6 Hz), 6,49(1H, d, J = 15,6 Hz), 6,66~6,70(2H, m), 7,12(2H, d, J = 8,3 Hz), 7,22~7,34(7H, m), 8,35(2H, d, J = 4,9 Hz), 8,51(2H, d, J = 5,6 Hz)
60		Me	562(M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,80-2,96 (2H, m), 3,80 (3H, s), 5,00-5,04 (1H, s), 5,37 (2H,s), 6,03-6,10 (1H, m), 6,44 (1H, d, J-8,1Hz), 6,49 (1H, d, J=5,9Hz), 6,62 (1H, t, J=4,6Hz), 7,13 (1H, dd, J=6,6, 4,6Hz), 7,24-7,36 (8H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 8,34 (2H, d, J=9,9Hz), 8,53 (1H, d, J=3,9Hz)
61		H	546(M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,71-2,81(2H, m), 4,83(1H, ddd, J = 6,8, 4,8, 4,8 Hz), 5,38 (2H, d, J = 4,3 Hz), 6,02(1H, ddd, J - 15,3, 7,6, 7,6 Hz), 6,32(1H, d, J = 15,9 Hz), 6,51(1H, d, J = 7,3 Hz), 6,65(1H, dd, J = 4,8, 4,8 Hz), 7,43~7,15 (9H, m), 7,69(1H, ddd, J = 7,8,7,8, 1,7 Hz), 8,37(2H, d, J = 4,9 Hz), 8,56(1H, d, J = 4,2 Hz)

Tabla 14

N.º de ej.		IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
62		453(M+H) <sup>+</sup>	
63		437 (M-H) <sup>-</sup>	dmsO-d <sup>6</sup> , δ 2,56-2,63 (1H, m), 2,68-2,73 (1H, m), 3,43 (3H, s), 4,52-4,57 (1H, m), 6,23 (1H, td, J=15,6, 7,3Hz), 6,50 (1H, d, J=16,1Hz), 6,72 (1H, t, J=5,1Hz), 7,14 (2H, t, J=8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,3Hz), 7,50 (1H, t, J=7,8Hz), 8,34 (2H, d, J=4,9Hz), 9,12 (1H, d, J=8,1Hz), 12,80 (1H, s.a.)

(continuación)

N.º de ej.	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
64	469(M+H) <sup>+</sup>	
65	453 (M-H) <sup>-</sup>	dmso-d <sup>6</sup> , δ 2,60 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,57 (1H, m), 6,26 (1H, td, J=7,1, 15,6 Hz), 6,51 (1H, d, J=15,6 Hz), 6,74 (1H, t, J=4,6 Hz), 7,27-7,37 (6H, m), 7,47 (1H, td, J=8,0, 6,1 Hz), 8,36 (2H, d, J=4,6 Hz), 9,16 (1H, d, J=8,0 Hz)
66	465 (M+H) <sup>+</sup>	
67	449 (M-H) <sup>-</sup>	dmso-d <sup>6</sup> , δ 2,28 (3H, s), 2,61 (1H, m), 2,71 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,55 (1H, m), 6,30 (1H, td, J=7,5, 15,9 Hz), 6,51 (1H, d, J=15,9 Hz), 6,74 (1H, t, J=4,4 Hz), 7,20-7,37 (7H, m), 8,36 (2H, d, J=4,4 Hz), 8,93 (1H, d, J=7,5 Hz)
68	445 (M+H) <sup>+</sup>	

Tabla 15

N.º de ej.	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
69	429 (M-H) <sup>-</sup>	dmso-d <sup>6</sup> , δ 2,21 (6H, s), 2,59 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,55 (1H, m), 6,28 (1H, td, J= 7,1, 15,6 Hz), 6,50 (1H, d, J=15,6 Hz), 6,74 (1H, t, J=4,9 Hz), 7,01 (2H, d, J= 7,5 Hz), 7,15 (1H, t, J= 7,5 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,36 (2H, d, J=4,9 Hz), 8,70 (1H, d, J=8,0 Hz), 12,7 (1H, s)
70	492 (M+H) <sup>+</sup>	

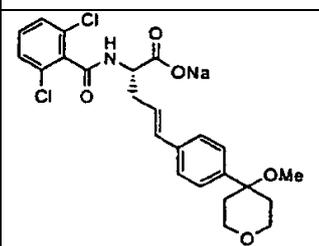
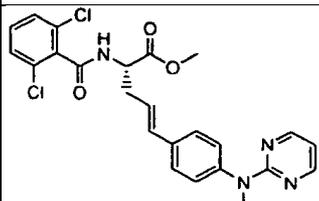
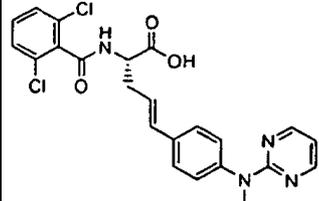
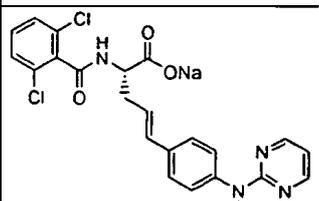
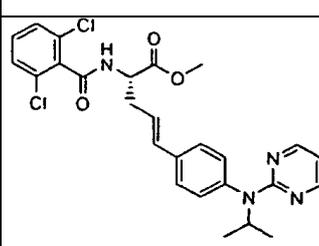
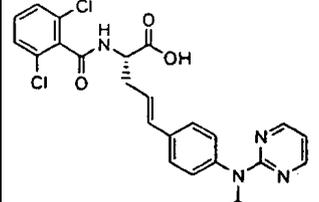
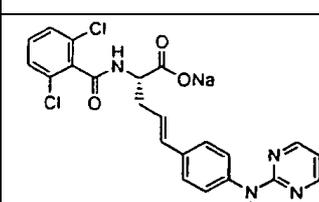
(continuación)

N.º de ej.	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
71	476 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> <sup>δ</sup> , 2,82 (1H, m), 2,22-2,99(3H, m), 3,64 (2H, t, J=4,0Hz), 5,01 (1H, m), 6,10(1H, m), 6,53(1H, d, J =16,0 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,96 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,22-7,41 (5H, m), 8,12 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,2 Hz).
72	472 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> <sup>δ</sup> , 3,10 (1H, dd, J = 4,6, 17,1 Hz), 3,25(1H, dd, J=4,6, 17,1 Hz), 3,86(3H, s), 5,06(1H, dt, J = 4,6,7,8 Hz), 6,72-6,79(1H, m), 7,05 (1H, t, J=4,6Hz), 7,10-7,43 (7H, m), 8,56 (2H, d, J=4,6 Hz).
73	454 (M-Na) <sup>-</sup>	dmsO-d <sub>6</sub> <sup>δ</sup> , 2,86 (1H, dd, J=4,9, 16,6 Hz), 3,10(1H, dd, J=4,9, 16,6Hz), 4,01-,08(1H, m), 7,14-7,48(8H, m), 7,85-7,90(1H, m) , 8,63 (2H, d, J =4,6 Hz)
74	467 (M+H) <sup>+</sup>	
75	453 (M-Na) <sup>-</sup>	dmsO-d <sub>6</sub> <sup>δ</sup> , 2,85 (1H, dd, J=16,9, 4,4Hz), 3,09 (1H, dd, J=16,9, 4,8Hz), 3,98(1H, m), 6,84 (1H,t,J=4,6Hz),7,21 (2H,d,J=8,6Hz), 7,39 (1H, t, J=6,8Hz), 7,46 (2H, d, J=6,8Hz), 7,71 (2H, d, J=8,6Hz), 7,81 (1H, s.a.), 8,48 (2H, d, J=4,6Hz), 9,75 (1H, s.a.)
76	492 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> <sup>δ</sup> , 1,92 (4H, a.), 2,77-2,84 (1H, m), 2,94-2,96 (4H, m.a.), 3,73-3,80 (7H, m.a.), 5,03 (1H, dd, J=12,9, 5,6Hz), 6,12-6,20 (1H, m), 6,52 (1H, d, J=15,6Hz), 6,73-6,75 (1H, a.), 7,22-7,45 (7H, m)

Tabla 16

N.º de ej.	IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
77	476 (M-H) <sup>-</sup>	dmsO-d <sub>6</sub> <sup>δ</sup> , 1,88-1,90 (4H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,66-3,68 (4H, m), 4,55-4,60 (1H, m.a.), 6,30 (1H, td, J=15,9, 7,1Hz), 6,50 (1H, d, J=15,9Hz), 7,31-7,48 (7H, m), 9,12 (1H, s.a.), 12,77 (1H, s.a.)

(continuación)

N.º de ej.		IEP-EM	RMN (H1) desplazamiento químico
78		476 (M-Na)	dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> , δ 1,87-1,89 (4H, m), 2,61-2,66 (1H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,65-3,67 (4H, m), 4,07 (1H, dd, J=11,5, 5,4Hz), 6,22-6,30(1H,m), 6,38(1H,d,J=15,9Hz), 7,30(4H,s), 7,32-7,45 (3H, m), 7,76 (1H, d, J=6,6Hz)
79		485 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , 2,80-2,87 (1H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,01-5,06 (1H, m), 6,06-6,14 (1H, m), 6,47 (1H, d, J=7,8Hz), 6,52 (1H, d, J=15,6Hz), 6,58 (1H, t, J=4,9Hz), 7,24-7,37 (7H, m), 8,34 (2H, d, J=4,9Hz)
80		469 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,60-2,64 (1H, m), 2,74-2,81 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,69-4,73 (1H, m), 5,94 (1H, dd, J=15,6,6,1Hz), 6,35 (1H, d, J=15,6Hz), 6,45 (1H, d, J=7,3Hz), 6,65 (1H, t, J=4,9Hz), 7,23-7,27 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,32 (1H, d, J=2,2Hz), 7,38 (2H, d, J=8,3Hz), 8,42 (2H, d, J=4,9Hz)
81		469 (M-Na) <sup>-</sup>	dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> , δ 2,60-2,66 (1H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,42 (3H, s), 4,04 (1H, dd, J=11,0, 5,1 Hz), 6,22 (1H, td, J=15,9, 7,1Hz), 6,38 (1H, d, J=15,9Hz), 6,71 (1H, t, J=4,6Hz), 7,23 (2H, d, J=8,5Hz), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 7,37 (1H, dd, J=9,3, 6,8Hz), 7,44 (2H, d, J=7,6Hz), 7,72 (1H, d, J=6, 1Hz), 8,34 (2H, d, J=4,6Hz)
82		513(M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,12 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,81-2,88 (1H, m), 2,94-3,01 (1H, m), 3,82 (3H, s), 5,05 (1H, td, J=7,8, 5,4Hz), 5,12-5,18 (1H, m), 6,10-6,18 (1H,m),6,47-6,50(2H, m), 6,55 (1H,d,J=15,6Hz), 7,07 (2H, d, J=8,3Hz), 7,25-7,34 (3H, m), 7,39 (2H, d, J=8,3Hz), 8,27 (2H, d, J=4,6Hz)
83		497(M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,13 (3H, s), 1,16 (3H, s), 2,60-2,64 (1H, m), 2,71-2,78 (1H, m), 4,68 (1H, td, J=7,3, 4,6Hz), 5,20 (1H, td, J=13,7, 6,6Hz), 5,97 (1H, dd, J=15,9,6,1Hz), 6,35 (1H, d, J=15,9Hz), 6,45 (1H, d, J=7,3Hz), 6,60 (1H, t, J=4,9Hz), 7,12 (2H, d, J=8,5Hz), 7,24-7,33 (3H, m), 7,41 (2H, d, J=8,3Hz), 8,38 (2H, d, J=4,9Hz)
84		497(M-Na) <sup>-</sup>	dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> , δ 1,07 (3H, s), 1,09 (3H, s), 2,63-2,67 (1H, m.a.), 2,78-2,80(1H, m.a.), 4,04(1H, m.a.), 5,04-5,08(1H, m), 6,25-6,29 (1H, m), 6,42 (1H, d, J=15,9Hz), 6,61 (1H, t, J=4,6Hz), 7,02 (2H, d, J=8,1Hz), 7,33(2H, d, J=8,1Hz), 7,37-7,41 (1H, m), 7,46 (2H, d, J=7,6Hz), 7,72 (1H, s.a.), 8,27 (2H, d, J=4,4Hz)

Ejemplo 85Evaluación farmacocinética en ratas

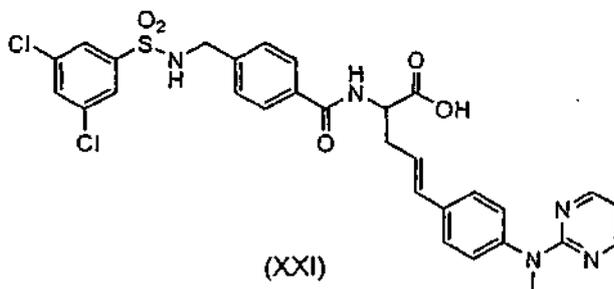
5 Se disolvió cada compuesto en PBS o PBS que contenía PEG al 10%, preparando de este modo una solución de dosificación de 0,5 mg/ml. Se administró el compuesto por vía oral o intravenosa a ratas SD macho (de 7 a 9 semanas de edad). Se recogió sangre con el tiempo de la vena de la cola en puntos temporales hasta 8 horas después de la administración, y se centrifugó la sangre obtenida para recoger el plasma sanguíneo. Se pretrató el plasma sanguíneo usando el procedimiento de extracción de fase sólida, y se analizó la concentración del compuesto con CL/EM/EM (ESI modo negativo).

10 Los parámetros farmacocinéticos obtenidos se resumen en la tabla 17. Como compuesto comparativo, se usó el ácido 2-[4-((3,5-diclorobencenosulfonilamino)metil)benzoilamino]-5-(4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil)pent-4-enoico (XXI) descrito en el documento WO 99/26923.

Tabla 17

Ejemplo nº	BD (%)	CL <sub>tot</sub> (ml/h/kg)
4	55,0	607
6	68,5	1185
22	61,7	306
24	42,3	756
28	80,6	895
70	63,4	532
77	20,0	962
78	26,1	996
80	47,6	906
81	50,9	966
83	40,0	1087
84	58,5	1178
Compuesto comparativo	1,7	1284

["BD" en la tabla 17 significa biodisponibilidad, y "CL<sub>tot</sub>" significa depuración total.]



15 Como se pone de manifiesto en la tabla 17, los agentes para el uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica de acuerdo con la presente invención mostraron biodisponibilidades excelentes y valores de depuración total bajos en comparación con el compuesto comparativo. Por lo tanto, los agentes tienen efectos excelentes cuando se administran por vía oral, y los efectos se mantienen debido a su excelente estabilidad in vivo.

Ejemplo 86Medición de un efecto inhibitorio sobre las funciones de los leucocitos

Se dejaron reaccionar células Jurkat, que son una línea celular originada a partir de linfoma de linfocitos T agudo humano, con BCECF-AM a 37°C durante 20 minutos para marcar fluorescentemente las células. Se dejaron reaccionar las células Jurkat marcadas fluorescentemente con células que expresan ligando, o con una placa con

5 ligando inmovilizado a 37°C durante 30 minutos. Después de retirar células no adherentes por lavado, se añadió NP40 al 1% para lisar las células adherentes y se midió la intensidad de fluorescencia con Cytofluor 2300 (Millipore). A partir de la intensidad de fluorescencia obtenida, se calculó el número de células adherentes. Se hizo reaccionar cada compuesto de prueba con las células Jurkat antes del inicio de la reacción de adhesión. En la tabla 18, se muestra la  $CI_{50}$  de cada compuesto (es decir, la concentración a la que el número de células adherentes se reduce en un 50%).

Tabla 18

Ejemplo nº	$CI_{50}$ ( $\mu$ M)
4	0,247
5	0,100
8	0,069
10	0,220
12	0,220
22	0,160
24	0,220
26	0,036
28	0,056
29	0,041
31	0,041
35	0,088
37	0,160
39	0,071
41	0,950
45	0,890
47	0,930
49	0,079
51	0,100
53	0,120
55	0,420
57	0,110
59	0,043
61	0,033
67	0,280
69	0,530
77	0,049
78	0,054
80	0,095
81	0,082
83	0,017
84	0,030

Como se pone de manifiesto en la tabla 18, los compuestos para su uso de la presente invención inhiben claramente

las funciones de los leucocitos implicadas en el desarrollo de la dermatitis alérgica, de modo que muestran acciones terapéuticas y/o profilácticas frente a la dermatitis alérgica.

#### Ejemplo 87

Medición de un efecto inhibitor sobre la producción de mediadores inflamatorios por leucocitos

- 5 Se deja reposar durante 30 minutos una mezcla de sangre periférica humana y solución salina fisiológica que contenía dextrano al 3% y después se recuperó la capa superior. Se recubre la capa superior sobre Histopaque 1077 (SIGMA), y se centrifuga el resultante a 1400 rpm durante 30 minutos. Se retiró el sobrenadante por aspiración y se añade un tampón al precipitado para preparar una suspensión de neutrófilos ( $4 \times 10^5$  células/ml). A la
- 10 suspensión de neutrófilos, se añadió ionomicina y se incubó la mezcla a 37°C durante 30 minutos, seguido de la cuantificación de leucotrieno B4 por EIA (Amersham, Biotrak EIA system). Se añadió cada compuesto de prueba a la suspensión de neutrófilos antes de añadir ionomicina. En la tabla 19, se muestra la CI50 de cada compuesto (es decir, la concentración a la que se inhibe la producción de leucotrieno B4 al 50%).

Tabla 19

Ejemplo nº	CI50 ( $\mu\text{M}$ )
4	52,3
6	5,63
22	176
28	7,40
33	16,3
67	30,0

- 15 Como se pone de manifiesto en la tabla 19, los compuestos para su uso de la presente invención inhiben la producción de los mediadores inflamatorios por leucocitos implicados en el desarrollo de la dermatitis alérgica, de modo que muestran acciones terapéuticas y/o profilácticas frente a la dermatitis alérgica.

#### Ejemplo 88

Efecto inhibitor sobre la respuesta de hinchazón de la piel en un modelo de dermatitis alérgica de ratón

- 20 Se llevó a cabo este procedimiento de acuerdo con la bibliografía "Inflamm. Res., 47, 506-511 (1998)".

A cada ratón BLAB/c (hembras, 7 semanas de edad, JAPÓN CHARLES RIVER), se les administró por vía intravenosa anticuerpo anti-DNP IgE de ratón (2,5 mg/kg, SEIKAGAKU CORPORATION) para sensibilizar pasivamente el ratón. Veinticuatro horas después, se aplicaron 20 ml de 2,4-dinitrofluorobenceno al 0,38% (DNFB, SIGMA) disuelto en acetona:aceite de oliva (4:1) al pabellón auricular del ratón sensibilizado para inducir la

25 inflamación. Se midió el grosor del pabellón auricular con el tiempo hasta 24 horas después de la inducción con un indicador Digimatic (Mitutoyo), y se calculó la proporción de hinchazón de la oreja de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Proporción de hinchazón de la oreja (\%)} = (A - B) / x 100$$

A: Grosor del pabellón auricular derecho después de la inducción

- 30 B: Grosor del pabellón auricular derecho antes de la inducción

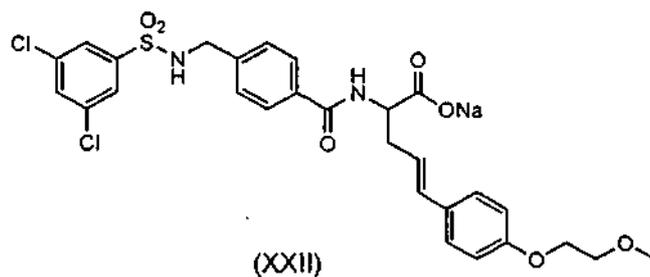
Se disolvió cada compuesto de prueba en solución salina tamponada con fosfato y se administró por vía oral a una dosis de 50 mg/kg antes de la inducción.

Como consecuencia, los compuestos descritos en el ejemplo 4, ejemplo 6, ejemplo 22, ejemplo 28, ejemplo 77, ejemplo 78, ejemplo 80, ejemplo 81, ejemplo 83 y ejemplo 84 inhibieron la respuesta de hinchazón del pabellón

35 auricular inducida por la aplicación del antígeno durante 24 horas después de la administración cuando se administraron por vía oral (proporción de inhibición: 79,8%, 91,2%, 84,7%, 98,5%, 85,8%, 62,5%, 86,3%, 97,9%, 57,4%, 66,9%).

Como compuesto comparativo, se usó la sal de sodio del ácido (E)-2-(4-((3,5-diclorofenil-sulfonamida)metil)benzamida)-5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)pent-4-enoico (XXII) descrito en el documento WO 99/26923.

40 En el caso del compuesto comparativo, la proporción de inhibición de la hinchazón de la oreja medida 24 horas después de la administración oral fue del 2,3%.



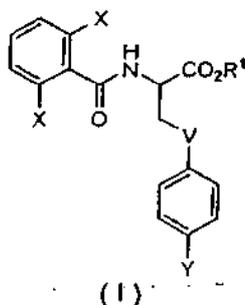
Como se pone de manifiesto en los resultados, los compuestos para el uso de la presente invención tienen un efecto inhibidor sostenido y excelente sobre la dermatitis alérgica cuando se administran por vía oral.

Aplicabilidad industrial

- 5 Los derivados de glicina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como agentes terapéuticos o profilácticos para la dermatitis alérgica.

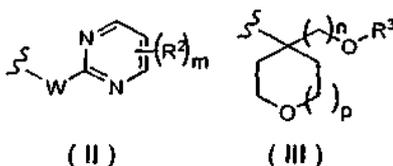
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) para su uso en la profilaxis o en la terapia de la dermatitis alérgica



[en la que

- 5  $R^1$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_5$ ;  
 Los X independientemente representan flúor, cloro, bromo, yodo o alquilo  $C_1-C_3$ ;  
 V representa  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ;  
 Y representa fórmula (II) o fórmula (III):



- 10 (en la que  
 $R^2$  representa alquilo  $C_1-C_5$  o alcoxi  $C_1-C_3$ ;  
 $R^3$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_5$ ;  
 m representa un número entero de 0 a 3;  
 n representa 0 ó 1;
- 15 p representa un número entero de 0 a 2;  
 W representa  $-O-$  o  $-N(R^4)-$   
 (en la que  
 $R^4$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_5$ , alqueno  $C_3-C_6$ , fenilo, bencilo, bencilo sustituido con uno o dos  $R^5$ , tetrahidropirano,  $-(CH_2)_q-O-CH_3$ , piridilmetil,  $-(CH_2)_q-CN$ , cicloalquil  $C_4-C_7$ metilo o tiazol-4-ilmetilo;
- 20  $R^5$  representa hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_3$ ; y q representa un número entero de 1 a 3)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fórmula (I),  
 V es  $-CH=CH-$ ;
- 25 cuando Y está representado por la fórmula (II), m es 0, y  
 cuando Y está representado por la fórmula (III), p es 1.
3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que en la fórmula (I),  
 $R^1$  es hidrógeno;

cuando Y está representado por la fórmula (II), W es -N(R<sup>4</sup>)- y R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cianoetilo, tetrahidropiraniolo o fenilo; y

cuando Y está representado por la fórmula (III), n es 0 y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

- 5 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que en la fórmula (I), los X son independientemente, cloro o metilo;

V es trans -CH=CH-;

cuando Y está representado por la fórmula (II), W es -N(R<sup>4</sup>)- y R<sup>4</sup> es metilo o isopropilo; y

cuando Y está representado por la fórmula (III), R<sup>3</sup> es metilo.

- 10 5. Uso del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo citado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la producción de un agente terapéutico o profiláctico para la dermatitis alérgica.