

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 400**

51 Int. Cl.:

C07D 239/34	(2006.01)	C07D 313/04	(2006.01)
A61K 31/335	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/351	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
C07D 239/42	(2006.01)		
C07D 239/47	(2006.01)		
C07D 239/52	(2006.01)		
C07D 309/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07745470 .0**
- 96 Fecha de presentación: **18.06.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2039687**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.03.2009**

54 Título: **Agente terapéutico o profiláctico para la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:
19.06.2006 JP 2006168387

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.07.2012

73 Titular/es:
TORAY INDUSTRIES, INC.
1-1, NIHONBASHI-MUROMACHI 2-CHOME CHUO-KU
TOKYO, 103-8666, JP

72 Inventor/es:
KAINO, Mie;
HAYASHI, Kenichi y
MEGURO, Hiroyuki

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 384 400 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 esclerosis múltiple

5 La presente invención se refiere a un derivado de glicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la profilaxis o en el tratamiento de esclerosis múltiple, así como al uso de dicho derivado de glicina para la producción de un agente para el uso en la profilaxis o en el tratamiento de esclerosis múltiple.

Técnica anterior

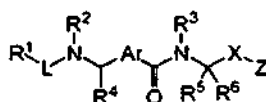
10 La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante de los nervios con etiología desconocida que se caracteriza clínicamente por episodios repetidos de recurrencia y remisión y con frecuencia conduce a incapacidad física progresiva. Se sabe que la esclerosis múltiple causa deterioro visual, pérdida del sentido del equilibrio, baja coordinación del movimiento, arrastre de las palabras, temblores, entumecimiento, fatiga extrema, alteración de las funciones intelectuales, debilidad muscular, parestesia y ceguera (véase, por ejemplo, la Bibliografía no de patentes 1 y la Bibliografía no de patentes 2).

15 Aunque se dice que hay 2 500 000 pacientes aquejados de esclerosis múltiple en el mundo, puede haber una gran multitud de posibles pacientes que no han sido diagnosticados todavía debido a la dificultad de detectar los síntomas. Además, la esclerosis múltiple es una enfermedad crónica que repite recurrencia y remisión y la calidad de vida de los pacientes está con frecuencia gravemente alterada. Por tanto, la importancia del tratamiento para la esclerosis múltiple aumenta con el paso de los años.

20 La esclerosis múltiple no tiene cura y el tratamiento se lleva a cabo fundamentalmente por medio de tratamientos sintomáticos. Tales tratamientos alivian o previenen los síntomas, pero son incapaces de curar la desmielinización que es el defecto básico de esta enfermedad. En el tratamiento actual se usan corticosteroides que acortan el período de recurrencia. Sin embargo, no se ha observado un efecto de mejora a largo plazo del curso de la enfermedad. En algunos casos se usan inmunosupresores, ciclofosfamida, leflunomida y ciclosporina A para la esclerosis múltiple progresiva. Sin embargo, es conocido que tales agentes tienen un carácter teratógeno y carcinógeno.

25 Así, los agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple existentes en la actualidad no son totalmente satisfactorios con respecto a los efectos de los mismos y a la reducción de efectos secundarios.

Por otro lado, la Bibliografía de patentes 1 divulga un uso de los compuestos representados por la Fórmula descrita a continuación:



30 (en la que Ar representa fenileno sustituido o similar, L representa $-\text{S}(\text{O})_2-$ o similar, X representa un enlace o similar, Z representa COOH o similar, R^2 , R^3 , R^4 representan hidrógeno o similar, R^5 representa $-\text{alquenoil C}_{2-10}$ $-\text{aril-NRdRe}$ $-\text{heteroarilo-}$ (Rd , Re representan hidrógeno, alquilo C_{1-10}) o similar, R^6 representa hidrógeno o similar), que se puede considerar que son estructuralmente similares a los compuestos contenidos como ingrediente efectivo en la presente invención, para el tratamiento de esclerosis múltiple. Sin embargo, los compuestos cuyo uso mencionado antes se divulga en la publicación son estructuralmente diferentes de los compuestos de la presente invención porque los compuestos divulgados se caracterizan porque Ar en la Fórmula está sustituido con una estructura aminoalquilo (R^1 $\text{LN}(\text{R}^2)\text{CHR}^4-$: R^1 representa arilo sustituido o similar). Por otro lado, no se describen datos concretos que demuestren la eficacia contra la esclerosis múltiple, por tanto, la publicación no consigue divulgar totalmente que los compuestos tengan realmente el efecto terapéutico. Tampoco se divulga su actividad cuando se administran por vía oral.

45 En las reivindicaciones de las Bibliografías de patentes 2 y 3 se describe el uso de los compuestos representados por la Fórmula:



5 (en la que X representa un anillo aromático de 6 miembros que comprende dos átomos de nitrógeno o similar, Y representa -alquileo C₀₋₆-N-alquilo C₁₋₁₀-alquileo C₀₋₆- o similar, Z representa un enlace o similar, Aril representa un anillo aromático de 6 miembros, A representa -(CH₂)C=C(CH₂)_n- (n = 0 - 6) o similar, B representa -CH(aril sustituido-carbonilamino)CO₂H o similar), que incluye los compuestos de la presente invención, como un inhibidor de la reabsorción ósea y un inhibidor de la agregación plaquetaria. Sin embargo, los compuestos de la presente invención no se describen de forma concreta en las publicaciones. El uso divulgado en ese documento también es totalmente diferente del de la presente invención. No está sugerido en absoluto el efecto terapéutico o profiláctico sobre la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención.

10 La Bibliografía de patentes 4, que se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, divulga un compuesto que está contenido como ingrediente activo en la presente invención y su uso para el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino. Sin embargo, no se divulga en absoluto el efecto terapéutico o profiláctico sobre la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención.

Bibliografía de patentes 1: documento WO 99/26923

Bibliografía de patentes 2: documento WO 95/32710

15 Bibliografía de patentes 3: documento WO 94/12181

Bibliografía de patentes 4: documento WO 2006/068213

Bibliografía no de patentes 1: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 175, 282-294 (1984)

Bibliografía no de patentes 2: Immunol. Rev., 100, 307-332 (1987)

Divulgación de la invención

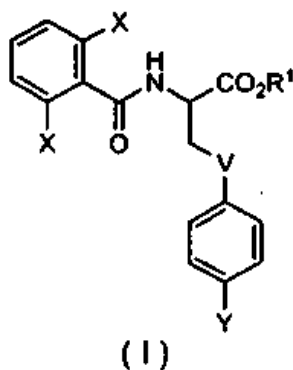
20 Problemas que la invención intenta solucionar

A la vista del hecho de que existe mucha demanda del desarrollo de un compuesto como medicamento para el uso en la profilaxis o en el tratamiento de esclerosis múltiple, un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico o profiláctico para la esclerosis múltiple que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de bajo peso molecular o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es útil como medicamento.

25 Medios para solucionar el problema

Los autores de la presente invención estudiaron de forma intensa con el objeto de descubrir que los derivados de glicina representados por la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen una elevada capacidad de absorción por vía oral y una excelente estabilidad *in vivo*, y son eficaces para el tratamiento terapéutico o profiláctico de la esclerosis múltiple, completando la presente invención.

30 Es decir, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) para uso en la profilaxis o en el tratamiento de esclerosis múltiple:

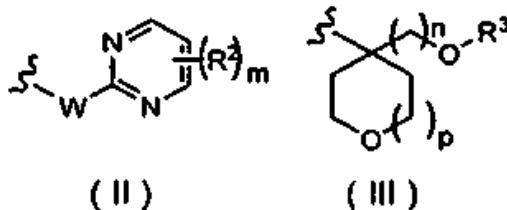


35 [en la que R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

las X representan de forma independiente flúor, cloro, bromo, yodo o alquilo C₁-C₃;

V representa -CH=CH- o -C≡C-;

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



- 5 (en las 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 o 1;
- 10 p representa un número entero de 0 a 2;
 W representa -O- o -N(R^4)-
 (donde
 R^4 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_6 , fenilo, bencilo, bencilo sustituido con uno o dos R^5 , tetrahidropiraniilo, $-(CH_2)_q-O-CH_3$, piridilmetilo, $-(CH_2)_q-CN$, cicloalquil C_4-C_7 -metilo o tiazol-4-ilmetilo;
- 15 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. La presente invención también proporciona un uso del compuesto de la Fórmula (I) descrito antes o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la producción de un agente terapéutico o profiláctico para la esclerosis múltiple. La presente invención también proporciona un procedimiento terapéutico o profiláctico para la esclerosis múltiple, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la Fórmula (I) descrito antes o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Efectos de la invención

Los agentes terapéuticos o profilácticos para la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención tienen una excelente capacidad de absorción por vía oral y estabilidad *in vivo* y, por tanto, presentan elevados efectos terapéuticos o profilácticos.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo.

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

El término "alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de alqueno incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo y pentenilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

Para los compuestos representados por la Fórmula (I) anteriormente descrita, los modos preferentes son los siguientes:

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

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

5 Como "R¹", se prefiere hidrógeno, metilo o *terc*-butilo, y se prefiere especialmente hidrógeno.

Entre las estructuras "Y" representadas por la Fórmula (II) o (III) antes descritas:

Como "W", se prefiere -N(R⁴)-.

Como "R²" cuando existe, se prefiere metilo, etilo o metoxi, y se prefiere especialmente metilo.

10 Como "R³", se prefiere hidrógeno o alquilo C₁-C₃ (por ejemplo, metilo, etilo o propilo), y se prefiere especialmente metilo.

Como "R⁴", se prefiere alquilo C₁-C₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o isopropilo), cianoetilo, tetrahidropiraniolo o fenilo, y se prefiere especialmente metilo o isopropilo.

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

Como "n", se prefiere 0.

15 Como "p", se prefiere 1 o 2, y se prefiere especialmente 1.

La línea ondulada en las Fórmulas (II) y (III) representa el resto, en el compuesto, al que el grupo representado por la Fórmula (II) o (III) está unido.

En especial,

(1) se prefieren los compuestos representados por la Fórmula (I) en la que

20 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 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Entre estos,

(2) se prefieren los compuestos representados por la Fórmula (I), en la que

25 R¹ es hidrógeno;

cuando Y está representado por la Fórmula (II), W es -N(R⁴)- y R⁴ es alquilo C₁-C₃, cianoetilo, tetrahidropiraniolo o fenilo;

cuando Y está representado por la Fórmula (III), n es 0 y R³ es alquilo C₁-C₃;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Entre estos,

30 (3) son más preferentes los compuestos representados por la Fórmula (I) en la que

las 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(R⁴)- y R⁴ es metilo o isopropilo;

cuando Y está representado por la Fórmula (III), R³ es metilo,

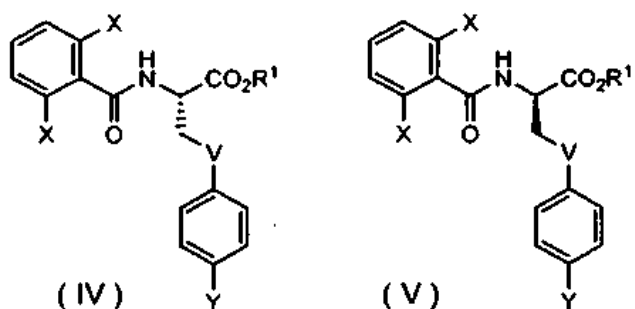
35 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I) incluyen, para grupo(s) ácido(s) tales 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; sal de cinc; sales de aminas orgánicas o similares tales como trietilamina, etanolamina, morfina, piperidina y dicitclohexilamina; y sales de aminoácidos básicos tales como arginina y lisina. En los casos en los que exista(n) un(unos) grupo(s) básico(s) en la fórmula, ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen, para

40

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*-toluenosulfónico y ácido canfosulfónico.

La estructura representada por la Fórmula (I) incluye isómeros ópticos representados por la Fórmula (IV) y (V) alrededor del átomo de carbono asimétrico, y 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 tenga un átomo de carbono asimétrico, la presente invención incluye los isómeros basados en el átomo de carbono asimétrico y mezclas de los mismos.



Entre los ingredientes de los agentes terapéuticos o profilácticos para la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención, los ingredientes preferentes 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 1 a 5.

Tabla 1

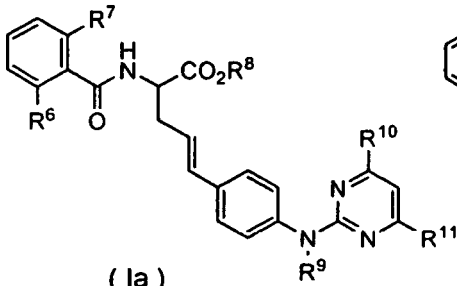
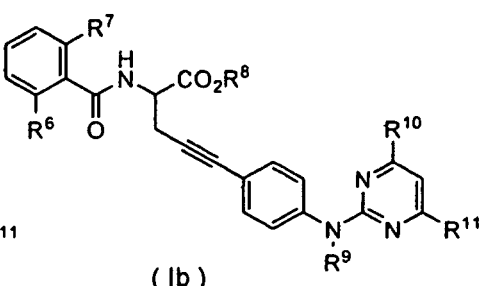
<p>(Ia)</p>		<p>(Ib)</p>			
R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Cl	-H	-Me	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-Me	-H	-H

ES 2 384 400 T3

(continuación)

R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Me	-Me	-H	-Me	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-Me	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-Me	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-Me	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-Me	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Et	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-Et	-H	-H
-Me	-Me	-H	-Et	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-Et	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-Et	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-Et	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-Et	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	- ⁿ Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-H	- ⁿ Pr	-H	-H
-Me	-Me	-H	- ⁿ Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-H	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	- ⁿ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	- ⁿ Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	- ⁿ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	- ⁱ Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-H	- ⁱ Pr	-H	-H
-Me	-Me	-H	- ⁱ Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	- ⁱ Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	- ⁱ Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-H	- ⁱ Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	- ⁱ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	- ⁱ Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	- ⁱ Pr	-Me	-Me

Tabla 2

 (1a)		 (1b)			
R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Cl	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Me	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	4-tetrahidropiraniolo	-H	-H
-Cl	-Me	-H	4-tetrahidropiraniolo	-H	-H
-Me	-Me	-H	4-tetrahidropiraniolo	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	4-tetrahidropiraniolo	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	4-tetrahidropiraniolo	-H	-Me
-Me	-Me	-H	4-tetrahidropiraniolo	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	4-tetrahidropiraniolo	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	4-tetrahidropiraniolo	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	4-tetrahidropiraniolo	-Me	-Me
-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

(continuación)

R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-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 ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Cl	-Me	- ⁿ Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	- ⁿ Pr	-H	-H
-Me	-Me	-Me	- ⁿ Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	- ⁿ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	- ⁿ Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	- ⁿ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	- ⁿ Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	- ^l Pr	-H	-H
-Me	-Me	-Me	- ^l Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	- ^l Pr	-H	-Me

(continuación)

R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Me	-Me	- ⁱ Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	- ⁱ Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	- ⁱ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	- ⁱ Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	- ⁱ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Me	-Me	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	-(CH ₂) ₂ 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

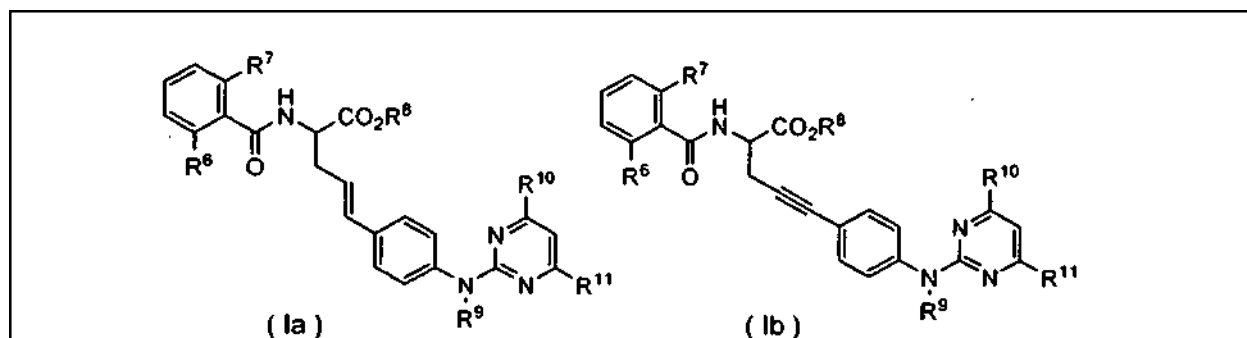
R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Me	-H	-H
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Me	-H	-H
-Me	-Me	- ^t Bu	-Me	-H	-H

ES 2 384 400 T3

(continuación)

R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Me	-H	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Me	-H	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	-Me	-H	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Me	-Me	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Et	-H	-H
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Et	-H	-H
-Me	-Me	- ^t Bu	-Et	-H	-H
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Et	-H	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Et	-H	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	-Et	-H	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Et	-Me	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	- ⁿ Pr	-H	-H
-Cl	-Me	- ^t Bu	- ⁿ Pr	-H	-H
-Me	-Me	- ^t Bu	- ⁿ Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	- ^t Bu	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	- ⁿ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	- ⁿ Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	- ⁿ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	- ⁱ Pr	-H	-H
-Cl	-Me	- ^t Bu	- ⁱ Pr	-H	-H
-Me	-Me	- ^t Bu	- ⁱ Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	- ^t Bu	- ⁱ Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	- ⁱ Pr	-H	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	- ⁱ Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	- ⁱ Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	- ⁱ Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	- ⁱ Pr	-Me	-Me

Tabla 5



R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Me	- ^t Bu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Me	-Me	- ^t Bu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	4-tetrahidropiraniolo	-H	-H
-Cl	-Me	- ^t Bu	4-tetrahidropiraniolo	-H	-H
-Me	-Me	- ^t Bu	4-tetrahidropiraniolo	-H	-H
-Cl	-Cl	- ^t Bu	4-tetrahidropiraniolo	-H	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	4-tetrahidropiraniolo	-H	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	4-tetrahidropiraniolo	-H	-Me
-Cl	-Cl	- ^t Bu	4-tetrahidropiraniolo	-Me	-Me
-Cl	-Me	- ^t Bu	4-tetrahidropiraniolo	-Me	-Me
-Me	-Me	- ^t Bu	4-tetrahidropiraniolo	-Me	-Me

5 El símbolo “-^tBu” mostrado en las Tablas 4 y 5 representa un grupo *terc*-butilo; el símbolo “-ⁿPr” mostrado en las Tablas 1, 3 y 4 representa un grupo propilo normal; y el símbolo “-ⁱPr” mostrado en las Tablas 1, 3 y 4 representa un grupo isopropilo. Los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 5 incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Entre los ingredientes de los agentes terapéuticos o profilácticos para la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención, los ingredientes preferentes también 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.

Tabla 6

R^{12}	R^{13}	R^{14}	R^{15}	A	B
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-Me	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-Me	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-Me	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace

(continuación)

R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	A	B
-Me	-Me	-Me	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-Me	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-Me	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-Me	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-Me	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -

Tabla 7

R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	A	B
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-Me	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-Me	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-Me	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	^t Bu	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	^t Bu	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	^t Bu	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	^t Bu	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	^t Bu	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	^t Bu	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace

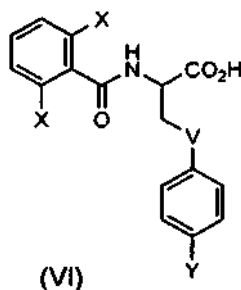
(continuación)

R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	A	B
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	- ^t Bu	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	- ^t Bu	-Me	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Et	-CH ₂	enlace
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	- ^t Bu	-Et	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -

5 El símbolo “-^tBu” mostrado en la Tabla 7 representa un grupo *terc*-butilo, y el símbolo “enlace” mostrado en las Tablas 6 y 7 representa un enlace de valencia. Los compuestos mostrados en las Tablas 6 y 7 incluyen las 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 ingrediente eficaz en los agentes terapéuticos o profilácticos para la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar por las siguientes etapas:

La conversión de los compuestos representados por la Fórmula (VI) siguiente:



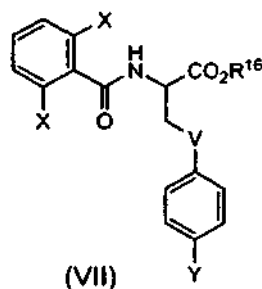
10

(en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes):

15 en una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede conseguir por un procedimiento convencional usando una base (base inorgánica tal como hidróxido sódico; base orgánica tal como trietilamina, o aminoácidos básicos tales 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 organosulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico; aminoácido ácido tal como ácido aspártico).

Los compuestos de Fórmula (VI) se pueden obtener convirtiendo el grupo carboxilo esterificado CO₂R¹⁶ de un

compuesto de Fórmula (VII):



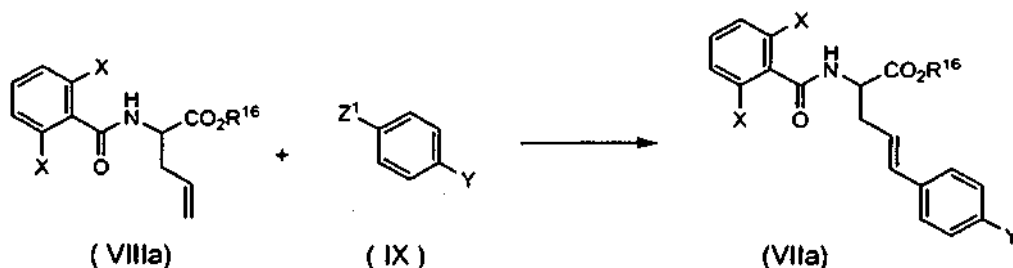
[en la que R¹⁶ representa alquilo C₁-C₅, y el resto de símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito antes] en un grupo carboxilo.

- 5 La conversión del grupo carboxilo esterificado CO₂R¹⁶ en el grupo carboxilo se puede conseguir por un procedimiento convencional tal como hidrólisis usando una base (hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido de bario) o un ácido (tal como ácido clorhídrico), o por tratamiento con ácido (por ejemplo, ácido trifluoracético). La cantidad de base usada varía de forma típica 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 usada es de forma típica de 1,0 equivalente con respecto al compuesto de Fórmula (VII) hasta una cantidad en exceso usada como un disolvente, preferentemente de 1,0 a 100 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VII).

- 15 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes apróticos bipolares tales como DMF y DMSO; disolventes éter tales como éter dietílico, THF y DME; disolventes alcohol tales como metanol y etanol; disolventes que contienen halógenos tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; agua; y mezclas de los mismos. Entre estos, se usan de forma preferente DMF, THF, metanol, etanol o agua. La temperatura de reacción será de -30 °C a 200 °C. En el caso de hidrólisis usando una base, la temperatura de reacción varía preferentemente de -20 °C a 60 °C, más preferentemente de -10 °C a 40 °C. En el caso de hidrólisis usando un ácido, la temperatura de reacción varía preferentemente de 0 °C a 180 °C, más preferentemente de 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo de las condiciones tales como la temperatura de reacción y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción de aproximadamente 1 minuto a 30 horas.

Los compuestos de Fórmula (VII) se pueden sintetizar por el siguiente procedimiento (Procedimiento A o Procedimiento B) dependiendo de la estructura de "V" (V tiene el mismo significado que se ha descrito antes) en la Fórmula (I):

- 25 Procedimiento A: En casos en los que V es -CH=CH-



[en el que Z¹ representa un grupo saliente tal como átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y el resto de símbolos tiene el mismo significado que se ha descrito antes]

- 30 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 no de un 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).

- 35 Ejemplos de catalizadores de paladio incluyen acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de

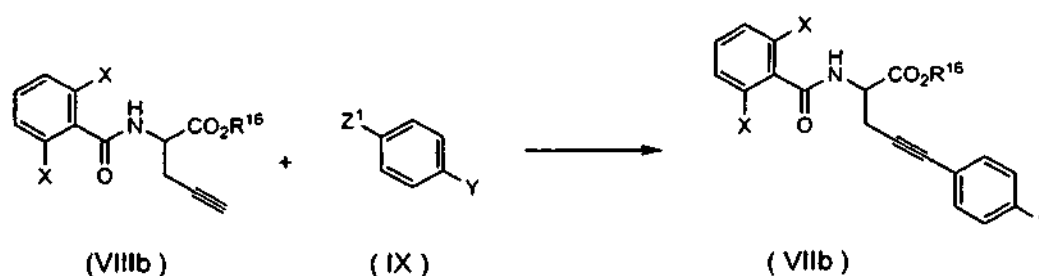
bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio(II), bis(dibencilidenacetona)paladio y dicloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno paladio. Entre estos, se usan de forma preferente acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio o bis(dibencilidenacetona)paladio. La cantidad de catalizador de paladio usada es de 0,001 a 1 equivalente, preferentemente de 0,01 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIa).

- 5 Ejemplos de base incluyen carbonato potásico, fosfato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, *terc*-butóxido sódico, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y *n*-butilamina. Entre estos, se usa preferentemente carbonato potásico o fosfato potásico. La cantidad de la base usada varía de 1 a 10 equivalentes, preferentemente de 1 a 4 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIa).

- 10 Ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina, tributilfosfina, trietilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-bifenilo, 2-(di-*terc*-butilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-(diclohexilfosfina)difenilo y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno. Entre estos, se usan preferentemente tributilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina o 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno. La cantidad del ligando de fosfina usado es de 0,001 a 1 equivalentes, preferentemente de 0,01 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIa).

- 15 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes alcohol 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 estos, se usan preferentemente, DMF, dioxano o agua. La temperatura de reacción varía de 0 °C a 200 °C, y es preferentemente 40 °C a 160 °C, más preferentemente 60 °C a 140 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo de condiciones tales como la temperatura de reacción, y se obtienen normalmente resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 30 minutos y 30 horas.

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



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes]

- 25 Los compuestos de Fórmula (VIIb) se pueden sintetizar por 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 no de un ligando de fosfina, en un disolvente apropiado.

- 30 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).

- 35 Ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio(II), bis(dibencilidenacetona)paladio y dicloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno paladio. Entre estos, se usan preferentemente tetraquis(trifenilfosfina)paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio. La cantidad de catalizador de paladio usada es de 0,001 a 1 equivalente, preferentemente de 0,005 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb).

- 40 Ejemplos de la base incluyen carbonato potásico, fosfato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, *terc*-butóxido sódico, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y *n*-butilamina. Entre estos, se usan preferentemente dietilamina, trietilamina, diisopropilamina o diisopropiletilamina. La cantidad de base usada es de 1 equivalente con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb) hasta una cantidad en exceso usada como disolvente, preferentemente de 4 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb) hasta una cantidad en exceso.

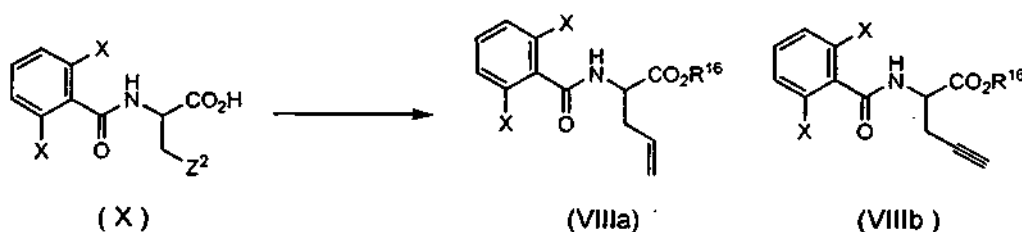
Ejemplos del catalizador de cobre incluyen polvo de cobre, yoduro de cobre y bromuro de cobre, y se usa preferentemente yoduro de cobre. El catalizador de cobre se usa en una cantidad de 0,001 a 0,5 equivalentes, preferentemente de 0,01 a 0,4 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb).

- 45 Ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina, tetraquis(trifenil)fosfina, tributilfosfina, trietilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-bifenilo, 2-(di-*terc*-butilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-

(diclohexilfosfina)difenilo y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno. Preferentemente, no se usa ligando de fosfina o se usa preferentemente tris(2-metilfenil)fosfina o tetraquis(trifenil)fosfina. Cuando se usa el ligando de fosfina, la cantidad del mismo varía de 0,001 a 0,5 equivalentes, preferentemente de 0,005 a 0,4 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb).

- 5 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes apróticos bipolares tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes alcohol tales como metanol y etanol; disolventes que contienen halógenos tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes aminas orgánicas 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. La temperatura de reacción varía de -40 °C a 200 °C, y es preferentemente -20 °C a 100 °C, más preferentemente -10 °C a 60 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo de condiciones tales como la temperatura de reacción, y se obtienen normalmente resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

- 15 Los compuestos de Fórmula (VIIIa) y los compuestos de Fórmula (VIIIb) se pueden sintetizar por el procedimiento siguiente:



[en el que Z² representa -CH=CH₂ o -C≡CH, y el resto de símbolos tiene el mismo significado que se ha descrito antes]

- 20 Los compuestos de Fórmula (VIIIa) y los compuestos de Fórmula (VIIIb) se pueden sintetizar por el procedimiento siguiente (Procedimiento C, Procedimiento D o Procedimiento E):

Procedimiento C:

- 25 Los compuestos se pueden sintetizar condensando un compuesto de Fórmula (X) con R¹⁶-OH (donde R¹⁶ representa el mismo significado que se ha descrito antes). La reacción de condensación se puede llevar a cabo en presencia de un agente de condensación, en presencia o no de una base, en un disolvente apropiado. Ejemplos del agente de condensación incluyen diclohexilcarbodiimida, reactivo de BOP y EDC. Preferentemente, se usa EDC o reactivo de BOP. En los casos en los que exista 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 R¹⁶-OH usada es de 1,0 a 100 equivalentes, preferentemente 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 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 1,0 a 40 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (X).

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

Procedimiento D:

- 40 Los compuestos se pueden sintetizar condensando un derivado reactivo de un compuesto de Fórmula (X) con R¹⁶-OH (donde R¹⁶ representa el mismo significado que se ha descrito antes) en presencia de una base. Ejemplos del derivado reactivo del compuesto de Fórmula (X) incluyen haluros de ácido (tal como cloruro de ácido). Ejemplos de la base incluyen bases de amina orgánica tales como trietilamina, piridina y diisopropilamina; y bases inorgánicas tales como carbonato sódico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico. Preferentemente, se usa trietilamina, piridina o diisopropilamina. La cantidad de R¹⁶-OH es de 1,0 a 100 equivalentes, preferentemente 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 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (X).

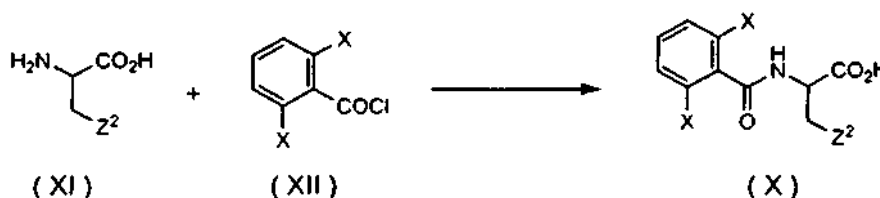
Ejemplos del disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes éter

- tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógenos tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y disolventes aromáticos tales como benceno y tolueno. Preferentemente, se usa diclorometano o THF. La temperatura de reacción varía de -10 °C a 100 °C, y es preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo de condiciones tales como la temperatura de reacción, y se obtienen normalmente resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

Procedimiento E:

- En casos en los que R¹⁶ 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 usada es normalmente de 1,0 equivalente con respecto al compuesto de Fórmula (X) hasta una cantidad en exceso usada como disolvente, y es preferentemente de 10 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (X) hasta una cantidad en exceso usada como disolvente. La cantidad de cloruro de tionilo usada es normalmente de 1 equivalente hasta una cantidad en exceso usada como disolvente. La temperatura de reacción varía de -50 °C a 60 °C, y es preferentemente de -20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo de condiciones tales como la temperatura de reacción, y se obtienen normalmente resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 60 horas.

Los compuestos de Fórmula (X) se pueden sintetizar por el procedimiento siguiente:



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes]

- 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 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XI).

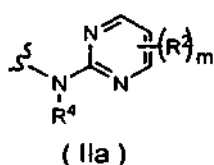
- Ejemplos de la base incluyen bases de amina orgánicas tales como trietilamina, piridina y diisopropilamina; y bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico. Preferentemente, se usa trietilamina, piridina, diisopropilamina, hidróxido sódico o hidróxido potásico. La base se usa en una cantidad de 1,0 a 100 equivalentes, preferentemente 1,0 a 50 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XI).

- Ejemplos del disolvente incluyen disolvente bipolares apróticos tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógenos 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. La temperatura de reacción varía de -10 °C a 100 °C, y es preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo de condiciones tales como la temperatura de reacción, y se obtienen normalmente resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 minuto y 60 horas.

Los compuestos de Fórmula (IX) se pueden sintetizar por el procedimiento siguiente (Procedimiento F a Procedimiento H) dependiendo de la estructura de "Y" (Y tiene el mismo significado que se ha descrito antes) en la Fórmula (IX):

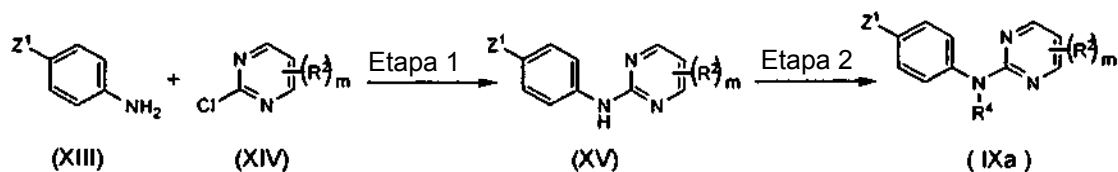
Procedimiento F:

- 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 han descrito antes] los compuestos de Fórmula (IX) se

pueden sintetizar por el procedimiento siguiente:



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes]

Etapa 1:

- 5 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*-toluenosulfónico y ácido canfosulfónico. 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 por un
 10 procedimiento conocido. El compuesto de Fórmula (XIV) se usa en una cantidad de 1,0 a 10 equivalentes, preferentemente 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XIII). El ácido se usa en una cantidad de 1,0 equivalente hasta una cantidad en exceso usada como disolvente, preferentemente en una cantidad de 1,0 a 20 equivalentes.

- 15 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógenos 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. La temperatura de reacción varía de 0 °C a 160 °C, y es preferentemente de 40 °C a 100 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo de condiciones tales como la temperatura de reacción, y se obtienen normalmente resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 hora
 20 y 30 horas.

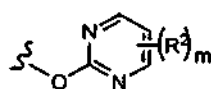
Etapa 2:

- Los compuestos de Fórmula (IXa) se pueden sintetizar añadiendo una base a un compuesto de Fórmula (XV) en un disolvente apropiado y luego añadiendo R⁴-Z¹ (donde los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes) para llevar a cabo la condensación. El compuesto de R⁴-Z¹ se usa en una cantidad de 1,0 a 10
 25 equivalentes, preferentemente 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XV).

- Ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos tales como hidruro sódico e hidruro potásico; bases inorgánicas tales como carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de cesio; metales orgánicos tales como butil litio; y aminas orgánicas tales como DBU, diisopropiletilamina y trietilamina. Preferentemente, se usa hidruro sódico. La base se usa en una cantidad de 1,0 a 50 equivalentes, preferentemente 1,0 a 20 equivalentes con respecto al
 30 compuesto de Fórmula (XV). Ejemplos del disolvente incluyen disolventes éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógenos 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. La temperatura de reacción varía de -78 °C a 160 °C, y es preferentemente de -20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo de condiciones tales como la temperatura
 35 de reacción, y se obtienen normalmente resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

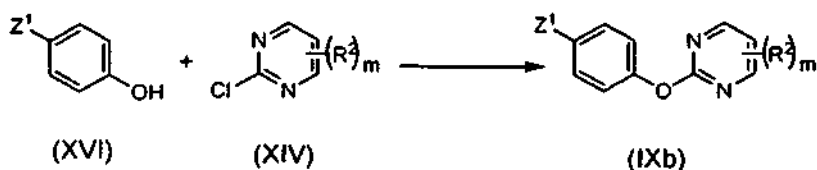
Procedimiento G:

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



(IIb)

- 40 [en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes] los compuestos de Fórmula (IX) se pueden sintetizar por el procedimiento siguiente:



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes]

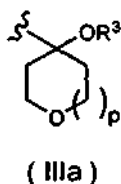
Los compuestos se pueden sintetizar condensando un compuesto de Fórmula (XVI) y un compuesto de Fórmula (XIV) en presencia de una base en un disolvente apropiado. Los compuestos de Fórmula (XVI) son materiales normalmente disponibles. La cantidad del compuesto de Fórmula (XIV) usada es de 1,0 a 10 equivalentes,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

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

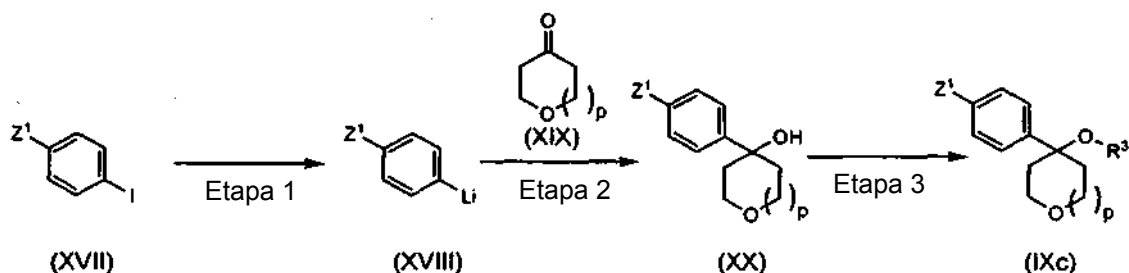
Ejemplos del disolvente incluyen disolventes éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógenos tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos tales como DMF y DMSO. Preferentemente,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

Procedimiento H:

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



[en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes] los compuestos de Fórmula (IX) se pueden sintetizar por el procedimiento siguiente:



25 [en el que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes]

Etapas 1 y 2:

Litiando un compuesto de Fórmula (XVII) en un disolvente apropiado, se obtiene un compuesto de Fórmula (XVIII). Mediante la posterior reacción de 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 usado es de 1,0 a 4,0 equivalentes, preferentemente 1,0 a 2,2 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XVII). Los compuestos de Fórmula (XIX) son materiales normalmente

disponibles. La cantidad de el compuesto de Fórmula (XIX) usada es de 1,0 a 10 equivalentes, preferentemente 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XVII).

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

10 Etapa 3

Los compuestos de Fórmula (IXc) se pueden sintetizar añadiendo una base a un compuesto de Fórmula (XX) en un disolvente apropiado, y añadiendo seguidamente R^3-Z^1 (donde los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito antes) 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 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XX).

Ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos tales como hidruro sódico e hidruro potásico; bases inorgánicas tales como carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de cesio; metales orgánicos tales como butil litio; y aminas orgánicas tales como DBU, diisopropiltilamina y trietilamina. Preferentemente, se usa hidruro sódico. La cantidad de la base usada es de 1,0 a 50 equivalentes, preferentemente 1,0 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XX).

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes éter tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógenos 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. La temperatura de reacción varía de -78 °C a 100 °C, y es preferentemente de -20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo de condiciones tales como la temperatura de reacción, y se obtienen normalmente resultados satisfactorios seleccionando un tiempo de reacción entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

El procesamiento y purificación de cada etapa en la síntesis de los compuestos representados por la Fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se puede llevar a cabo por un procedimiento ordinario. Es decir, se puede emplear como procesamiento, separación, extracción, filtración o un procesamiento similar. Como purificación, se puede emplear cromatografía en columna, cromatografía en película delgada, recristalización, reprecipitación, destilación o un tratamiento similar.

Los agentes terapéuticos o profilácticos para la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención tienen una estructura de glicina sustituida con un grupo alilo o un grupo propargilo, una subestructura representada por la Fórmula (II) o (III), y la estructura de benzoilo 2,6-di-sustituido mostrada en la Fórmula (I). Estos compuestos tienen una capacidad de absorción oral y estabilidad *in vivo* más excelente que los divulgados en el documento WO99/26923 citado en la Técnica anterior y, por tanto, presentan efectos terapéuticos o profilácticos sobre la esclerosis múltiple cuando se administran por vía oral.

La capacidad de absorción oral y la estabilidad *in vivo* de los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención se puede confirmar usando como índice la biodisponibilidad (BA) y la depuración del compuesto administrado a un animal, aunque el procedimiento de confirmación no quede limitado a estos.

El excelente efecto de los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención sobre la esclerosis múltiple se puede evaluar en base al efecto para reducir el aumento en la puntuación de la parálisis nerviosa usando un modelo experimental de ratón de la encefalomiелitis autoinmune (EAE) descrito en la bibliografía "Int. Immunol., 9, 1243-1251 (1997)". La encefalomiелitis autoinmune experimental es el modelo animal en el que se induce neuropatía tal como parálisis en la pata trasera inmunizando a un animal de experimentación con proteína básica de la mielina o un péptido parcial de la misma. Los síntomas y hallazgos patológicos son similares a los observados en seres humanos y por tanto, el modelo se usa ampliamente para el estudio de los efectos farmacológicos de agentes terapéuticos o profilácticos para la esclerosis múltiple. Sin embargo, el procedimiento de evaluación no queda limitado al mismo.

Los agentes terapéuticos o profilácticos de acuerdo con la presente invención suprimen la neuropatía tal como la parálisis en la pata inferior inducida por proteína básica de la mielina o un péptido parcial de la misma y, por tanto, se puede usar para aliviar la esclerosis múltiple, más específicamente, esclerosis múltiple aguda, esclerosis múltiple generalizada, esclerosis múltiple del tronco encefálico, esclerosis múltiple de la médula espinal, esclerosis múltiple asintomática o similar. Ejemplos de la sustancia causante de la esclerosis múltiple incluyen proteínas de la mielina tales como proteína proteolípídica (PLP); glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos (MOG); proteína básica de la mielina (MBP); glicoproteína asociada a la mielina (MAG), proteína básica de oligodendrocitos asociada a la mielina (MBOP); MBP citrulinada (isómero C8 de MBP en el que seis argininas se convierten en citrulinas por

deseminación), fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (CNPase), alfa-B cristalina y similares. Infección por virus del sarampión, virus herpes simplex, virus EB, retrovirus, herpesvirus humano 6 o similares también pueden causar esclerosis múltiple.

- 5 Además, los agentes terapéuticos o profilácticos de acuerdo con la presente invención suprimen la parálisis nerviosa debida a la desmielinización en el sistema nervioso central y, por tanto, se pueden usar para encefalomiелitis diseminada aguda, adrenoleucodistrofia, adrenomiелoneuropatía, paraparesis espástica tropical y atrofia óptica hereditaria de Leber, que son las principales enfermedades desmielinizantes similares a la esclerosis múltiple.

- 10 Además, los agentes terapéuticos o profilácticos de acuerdo con la presente invención se pueden usar para aliviar la anormalidad en las sensaciones (por ejemplo, entumecimiento, dolor), en la visión (por ejemplo, diplopia, ceguera parcial, pérdida de visión central, vértigo), en el movimiento (debilidad, espasmos tónicos dolorosos, rigidez, temblores) y en los nervios (por ejemplo, excitación, estado de depresión, trastornos mentales), que son los síntomas que acompañan a la esclerosis múltiple, así como una baja coordinación del movimiento (por ejemplo, pérdida del sentido del equilibrio, arrastre de las palabras), fatiga extrema, alteración de las funciones intelectuales, debilidad muscular, parestesia, fenómenos de Uthoff, disfunción en la micción y estreñimiento.

- 15 El efecto de los agentes terapéuticos o profilácticos de acuerdo con la presente invención sobre la esclerosis múltiple se puede explicar por la inhibición de la función 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 los leucocitos. Puesto que se usan leucocitos, neutrófilos, monocitos, linfocitos, que se originan en la sangre periférica, o sus líneas celulares establecidas o similares. Para las evaluaciones de las funciones de los leucocitos y los
20 mediadores inflamatorios, se usan los procedimientos descritos, por ejemplo, en Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, Inc), aunque los procedimientos de evaluación no quedan limitados a los mismos.

Los agentes terapéuticos o profilácticos para la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención se pueden usar como medicamentos para mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, hámster, conejos, perros, monos, ganado bovino, ovino, seres humanos y similares).

- 25 Cuando se usa el compuesto clínicamente, el fármaco puede estar en forma libre o en una sal del mismo *per se*, o se pueden mezclar de forma apropiada aditivo(s), tales como un vehículo, estabilizador, conservante, agente tamponante, solubilizador, emulsionante, diluyente y/o agente isotónico. El fármaco se puede producir por un procedimiento convencional usando aproximadamente estos vehículos farmacéuticos. Ejemplos del modo de administración incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes;
30 preparaciones parenterales tales como inhalantes, soluciones para inyección, supositorios y líquidos; o preparaciones tópicas tales como pomadas, cremas y parches. Además, también se incluyen preparaciones de liberación sostenida.

- Los agentes terapéuticos o profilácticos para la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención contienen preferentemente el ingrediente activo antes descrito en una cantidad de 0,001 a 90% en peso, más preferentemente
35 0,01 a 70% en peso. Aunque la dosis se puede seleccionar dependiendo de los síntomas, edad, peso corporal, sexo, procedimiento de administración y factores similares, en el caso de una solución para inyección, se puede administrar a un adulto por día una dosis de 0,01 mg a 25 g, preferentemente 0,1 mg a 10 g y, en el caso de una preparación oral, una dosis de 0,1 mg a 50 g, preferentemente 1 mg a 20 g, en términos de ingrediente eficaz, respectivamente. Aunque el período de dosificación y los intervalos de dosificación de agente terapéutico o
40 profiláctico de la presente invención se puede alterar dependiendo de diversas situaciones, se pueden emplear procedimientos de administración tales como administración dividida, administración diaria, administración intermitente, administración de altas dosis en un período corto de tiempo, administración repetida o similares. Por ejemplo, en el caso de una administración oral, el agente se puede administrar preferentemente una vez al día o dividirse en varias veces al día (en especial dos a tres veces al día). El agente también se puede administrar por
45 infusión intravenosa por gotero durante un tiempo prolongado.

Ejemplos de vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable incluyen ligantes (jarabes, gelatina, goma arábiga, sorbitol, poli(cloruro de vinilo), 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).

- 50 El agente terapéutico o profiláctico para la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención se puede usar solo, o se puede mezclar con o usarse junto con otro(s) fármaco(s) para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad, o para aliviar o suprimir los síntomas, o para complementar o potenciar el efecto profiláctico o terapéutico, o para disminuir la dosis.

- Ejemplos de fármacos que se pueden usar conjuntamente en tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple incluyen
55 corticosteroides (prednisolona, metilprednisolona y similares), inmunosupresores (metotrexato, azatiopurina, ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, mizoribina, leflunomida y similares), preparaciones de interferón (interferón α , interferón P y similares), copolímero I, inmunoglobulinas, mitoxantrona, acetato de glatiramer, vacunas del receptor de linfocitos T, inhibidores de moléculas de adhesión, analgésicos (indometacina, diclofenaco y similares), relajantes musculares (tizanidina, eperisona, afloqualona, baclofeno, diazepam, dantroleno sódico y similares),

anticonvulsivos (carbamazepina, fenitoina, clonazepam, amitriptilina y similares), agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria o para la frecuencia urinaria (oxibutinina, propiverina, flavoxato, distigmina y similares) y similares.

Ejemplos

- 5 La presente invención se describirá ahora de forma más concreta por medio de ejemplo de la misma. Las abreviaturas usadas en el presente documento se refieren a los siguientes compuestos.

Abreviaturas:

THF: tetrahidrofurano

DMF: dimetilformamida

- 10 Boc: *tert*-butoxicarbonilo

DMF: dimetilformamida

NMP: N-metilpirrolidona

DME: dimetoxietano

DMSO: dimetilsulfóxido

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

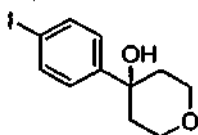
EDC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-eno

HOBT: 1-hidroxibenzotriazol

Ejemplo de referencia 1

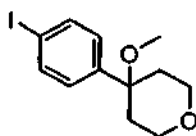
- 20 Tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2*H*-piran-4-ol



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

- 30 **Ejemplo de referencia 2**

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



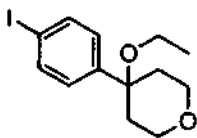
- 35 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2*H*-piran-4-ol (2,99 g) en DMF anhidro (10 ml) a una suspensión de hidruro sódico (60% en peso) (432 mg) en DMF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,92 ml) a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8,5 horas. Se añadió agua a la misma y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las

fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 10/1) obteniendo tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2*H*-pirano (2,87 g). RMN (^1H , CDCl_3): δ 1,90-2,02 (4H, m), 2,97 (3H, s), 3,80-3,88 (4H, m), 7,14 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,70 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$)

5

Ejemplo de referencia 3

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

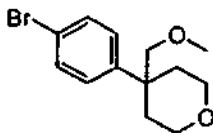


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 2, se hicieron reaccionar tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2*H*-piran-4-ol (302 mg) y yodoetano (0,119 ml) obteniendo 4-etoxi-tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2*H*-pirano (269 mg).

10

Ejemplo de referencia 4

4-(4-Bromofenil)-tetrahidro-4-(metoximetil)-2*H*-pirano



(1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (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 la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió bis(2-bromoetil)éter (0,70 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió a la misma hidruro sódico (60% en peso) (240 mg) y la mezcla resultante se agitó seguidamente a 0 °C durante 1 hora. Se añadió a la misma solución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) obteniendo éster metílico del ácido 4-(4-bromofenil)-tetrahidro-2*H*-pirano-4-carboxílico (472 mg).

15

20

(2) Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de éster metílico del ácido 4-(4-bromofenil)-tetrahidro-2*H*-pirano-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 la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de añadir metanol (2,1 ml) a la solución de reacción, se añadió a la misma ácido clorhídrico 1N (8,7 ml) y la mezcla resultante se extrajo 4 veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado obteniendo 4-(4-bromofenil)-tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)metanol (405 mg).

25

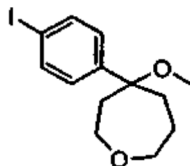
30

(3) Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (60% en peso) (88 mg) a una solución de 4-(4-bromofenil)-tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)metanol (397 mg) obtenido en (2) en DMF anhidro (1,5 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,13 ml) gota a gota a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la misma salmuera saturada y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) obteniendo 4-(4-bromofenil)-tetrahidro-4-(metoximetil)-2*H*-pirano (399 mg).

35

Ejemplo de referencia 5

4-(4-Yodofenil)-4-metoxioxepano

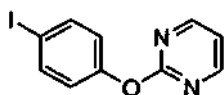


5 (1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de *n*-butil litio (1,50 M, en hexano) (0,5 ml) a una solución de 1,4-diyodobenceno (250 mg) en THF anhidro (3 ml) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió oxepan-4-ona (151 mg) a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió a la misma solución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) obteniendo 4-(4-yodofenil)oxepan-4-ol (89 mg).

10 (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 sódico (60% en peso) (16 mg) en DMF anhidro (1,0 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,025 ml) gota a gota a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadió a la misma salmuera saturada, y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) obteniendo 4-(4-yodofenil)-4-metoxioxepano (63 mg).

Ejemplo de referencia 6

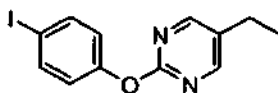
20 2-(4-Yodofenoxi)pirimidina



25 Bajo una atmósfera de argón, se añadió carbonato potásico (207 mg) a una solución de 4-yodofenol (220 mg) y 2-cloropirimidina (114 mg) en DMF (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a la misma salmuera saturada, seguido por extracción de la mezcla resultante con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) obteniendo 2-(4-yodofenoxi)pirimidina (288 mg). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 6,97-7,00 (2H, m), 7,06 (1H, t, J = 4,6Hz), 7,73-7,75 (2H, m), 8,57 (2H, d, J = 4,6Hz).

Ejemplo de referencia 7

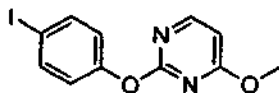
2-(4-Yodofenoxi)-5-etilpirimidina



35 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 potásico (415 mg) obteniendo 2-(4-yodofenoxi)-5-etilpirimidina (256 mg).

Ejemplo de referencia 8

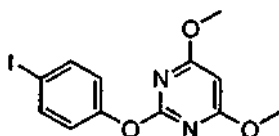
2-(4-Yodofenoxi)-4-metoxipirimidina



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

10 Ejemplo de referencia 9

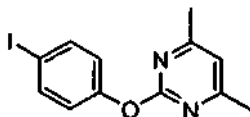
2-(4-Yodofenoxi)-4,6-dimetoxipirimidina



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 sódico obteniendo 2-(4-yodofenoxi)-4,6-dimetoxipirimidina (322 mg).

15 Ejemplo de referencia 10

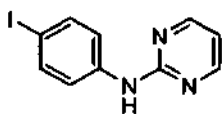
2-(4-Yodofenoxi)-4,6-dimetilpirimidina



- 20 (1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió oxiclورو de fósforo (2 ml) a 4,6-dimetil-2-hidroxipirimidina (400 mg), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora mientras se calentaba la mezcla hasta reflujo. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió la solución enfriada en pequeñas porciones a agua. Después de añadir hidrogenocarbonato sódico en pequeñas porciones a la mezcla resultante para neutralizarla, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado obteniendo 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (350 mg).
- 25 (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 sódico obteniendo 2-(4-yodofenoxi)-4,6-dimetilpirimidina (226 mg).

Ejemplo de referencia 11

N-(4-Yodofenil)pirimidin-2-amina



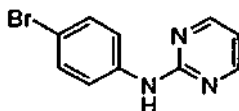
- 30 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron 2-cloropirimidina (16,5 g) y ácido acético (11,7 ml) a una solución de 4-yodoanilina (30 g) en dioxano (500 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 13 horas mientras se calentaba la mezcla hasta reflujo. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a la misma solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido por extracción de la mezcla resultante 4 veces con acetato

de etilo. Las fases orgánicas se lavaron 3 veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1).

- 5 El producto se recrystalizó en disolvente mezcla de diclorometano/hexano obteniendo N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (22,27 g). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 6,73 (1H, t, J = 4,6Hz), 7,18 (1H, s ancho), 7,40-7,42 (2H, m), 7,59-7,61 (2H, m), 8,41 (2H, d, J = 4,6Hz)

Ejemplo de referencia 12

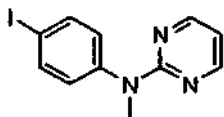
N-(4-Bromofenil)pirimidin-2-amina



- 10 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 la mezcla resultante se agitó durante 3 horas mientras se calentaba la mezcla hasta reflujo. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico 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 la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido por la separación del material insoluble por filtración. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo obteniendo N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (3,02 g).

Ejemplo de referencia 13

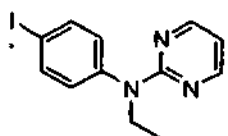
- 20 N-(4-Yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina



- 25 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (1,47 g) en DMF anhidro (10 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (218 mg) en DMF anhidro (8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,37 ml) gota a gota a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se añadió agua a la misma y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se recrystalizó en hexano obteniendo N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1,38 g). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 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

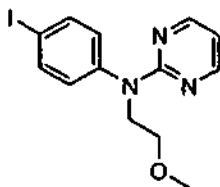


- 35 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (255 mg) en DMF anhidro (1 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (40 mg) en DMF anhidro (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió yoduro de etilo (0,10 ml) gota a gota a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la misma salmuera saturada y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 1/10) obteniendo N-(4-yodofenil)-N-etilpirimidin-2-amina (264 mg). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 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

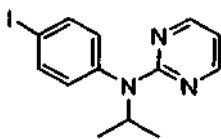
N-(4-Yodofenil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina



- 5 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron éter 2-bromoetilmetílico (0,14 ml) e hidruro sódico (48 mg) a una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (300 mg) en DMF anhidro (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la solución de reacción salmuera saturada y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo, seguido por secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/cloroformo = 1/10) obteniendo N-(4-yodofenil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina (233 mg). RMN (H^1 , $EDCl_3$): δ 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

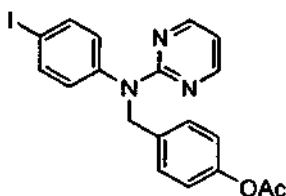
N-(4-Yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina



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

Ejemplo de referencia 17

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

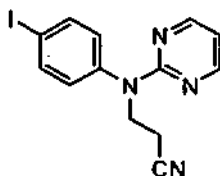


- 30 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (68 mg) en DMF anhidro (1,0 ml) gota a gota a una solución de hidruro sódico (16 mg) en DMF anhidro (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución de cloruro de 4-acetoxibencilo (0,04 ml) en DMF anhidro (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de

etilo = 6/1) obteniendo (4-acetoxibencil)-(4-yodofenil)pirimidin-2-ilamina (67 mg). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 2,28 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,63 (1H, t, $J = 4,6\text{Hz}$), 6,98-7,02 (4H, m), 7,26 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,64-7,67 (2H, m), 8,34 (2H, d, $J = 4,6\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 18

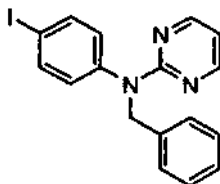
5 3-(N-(4-Yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo



10 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 sódico (16 mg) en DMF anhidro (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó 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 la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/cloroformo = 1/10) obteniendo 3-(N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (94 mg). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 2,82 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,24 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 6,68 (1H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 7,06-7,10 (2H, m), 7,74-7,78 (2H, m), 8,35 (2H, d, $J = 4,9\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 19

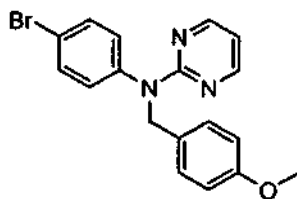
N-Bencil-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina



20 Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (75 mg) a una suspensión de hidruro sódico (16 mg) en DMF anhidro (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió a la misma bromuro de bencilo (0,039 ml), seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron tres veces con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/15) obteniendo N-bencil-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (67 mg).

Ejemplo de referencia 20

N-(4-Bromofenil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina

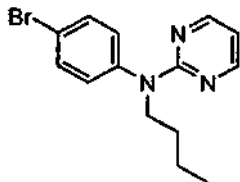


30 Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (75 mg) a una suspensión de hidruro sódico (16 mg) en DMF anhidro (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió a la misma cloruro de 4-metoxibencilo (0,045 ml), seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron 3

veces con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/ hexano = 1/10) obteniendo N-(4-bromofenil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (107 mg).

5 Ejemplo de referencia 21

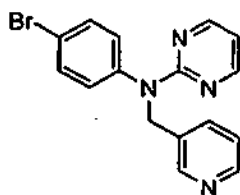
N-(4-Bromofenil)-N-butilpirimidin-2-amina



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

Ejemplo de referencia 22

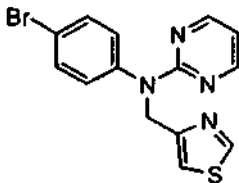
N-(4-Bromofenil)-N-((piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina



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

30 Ejemplo de referencia 23

N-(4-Bromofenil)-N-((tiazol-4-il)metil)pirimidin-2-amina

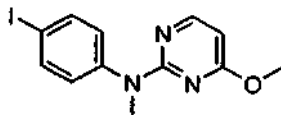


- 35 Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (200 mg) a una suspensión de hidruro sódico (48 mg) en DMF anhidro (8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron a la misma clorhidrato de cloruro de tiazolimetilo (816

- mg) y trietilamina (1,00 ml), seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3) obteniendo 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

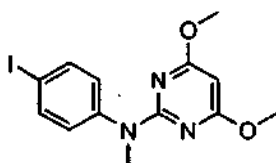


- (1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (100 mg) a una solución de 4-yodoanilina (220 mg) y 2-cloro-4-metoxipirimidina (145 mg) en DMF anhidro (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 125 °C durante 21 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido por extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1) obteniendo 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 sódico (11 mg) en DMF anhidro (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,0096 ml) gota a gota a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadió agua a la misma y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) obteniendo N-(4-yodofenil)-4-metoxi-N-metilpirimidin-2-amina (46 mg).

Ejemplo de referencia 25

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

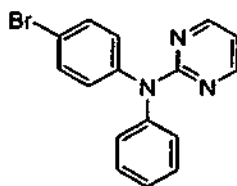


- (1) De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 24-(1), se hicieron reaccionar 4-yodoanilina (220 mg) y 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (200 mg) en presencia de hidruro sódico obteniendo N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxipirimidin-2-amina (141 mg).

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

Ejemplo de referencia 26

N-(4-Bromofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina

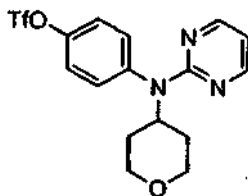


Bajo una atmósfera de argón, se agitó una suspensión de N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (250 mg), yoduro de cobre (1,9 mg), *trans*-1,2-ciclohexanodiamina (0,015 ml) y *terc*-butóxido de sodio (144 mg) en dioxano (1 ml) a

110 °C durante 22 horas en un tubo de ensayo resistente a la presión. La solución de reacción se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (gel de sílice, fase móvil: cloroformo/acetato de etilo = 5/1) obteniendo N-(4-bromofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina (56 mg).

Ejemplo de referencia 27

5 Éster 4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropirano-4-il)amino]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico



10 (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 la mezcla resultante se agitó durante la noche mientras se calentaba la mezcla hasta reflujo. Después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con cloroformo, seguido por secado de las fases orgánicas sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se volvió a precipitar en disolvente mezcla de cloroformo/hexano obteniendo N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (1,39 g).

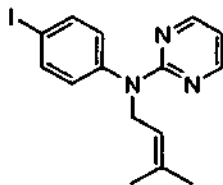
15 (2) Bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,82 g) a una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (2,00 g) en piridina (50 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de añadir a la misma ácido clorhídrico 1 N, la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron 3 veces con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/6) obteniendo tetrahidro-2*H*-pirano- 4-il-4-metilbencenosulfonato (2,92 g).

25 (3) Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-4-(metoxifenil)pirimidin-2-amina (402 mg) a una suspensión de hidruro sódico (120 mg) en DMF anhidro (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la solución de reacción una solución de tetrahidro-2*H*-pirano-4-il-4-metilbencenosulfonato (2,92 g) en DMF anhidro (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. Se añadió seguidamente hidruro sódico (120 mg) a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió a la misma salmuera saturada, seguido por extracción de la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron 3 veces con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3) obteniendo N-(tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (342 mg).

35 (4) Una mezcla de N-(tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (342 mg) y clorhidrato de piridina (2,00 g) se calentó hasta 170 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió más clorhidrato de piridina (1,00 g) a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a 170 °C durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió a la misma salmuera saturada, seguido por extracción de la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron 3 veces con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. A una suspensión del residuo obtenido y carbonato potásico (498 mg) en THF (15 ml), se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (514 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo, seguido por secado de las fases orgánicas sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) obteniendo éster 4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropirano-4-il)amino]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (228 mg). RMN (^1H , CDCl_3): δ 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

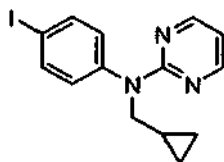
N-(4-Yodofenil)-N-(3-metil-2-butenil)pirimidin-2-amina



- 5 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 sódico obteniendo N-(4-yodofenil)-N-(3-metil-2-butenil)pirimidin-2-amina (175 mg).

Ejemplo de referencia 29

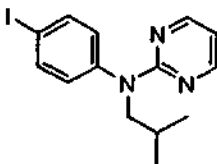
N-(Ciclopropilmetil)-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina



- 10 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 sódico obteniendo N-(ciclopropilmetil)-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (162 mg).

Ejemplo de referencia 30

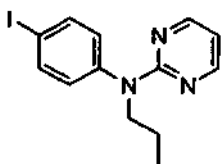
N-(4-Yodofenil)-N-isobutilpirimidin-2-amina



- 15 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 sódico obteniendo N-(4-yodofenil)-N-isobutilpirimidin-2-amina (167 mg).

Ejemplo de referencia 31

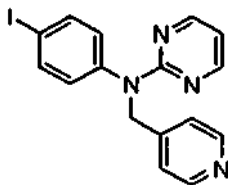
N-(4-Yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina



- 20 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 sódico obteniendo N-(4-yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina (348 mg).

Ejemplo de referencia 32

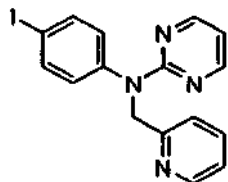
N-(4-Yodofenil)-N-((piridin-4-il)metil)pirimidin-2-amina



5 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 sódico obteniendo N-(4-yodofenil)-N-((piridin-4-il)metil)pirimidin-2-amina (93 mg).

Ejemplo de referencia 33

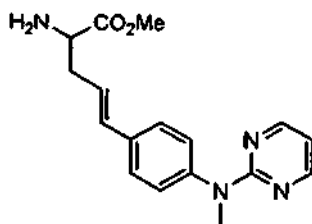
N-(4-Yodofenil)-N-((piridin-2-il)metil)pirimidin-2-amina



10 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 sódico obteniendo 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



15 (1) Se disolvió alilglicina (1,82 g) en solución acuosa 1N de hidróxido sódico (60 ml), y se añadió a la misma dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,15 g), seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 11 horas. Se añadió más dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,15 g) a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de añadir agua a la solución de reacción y lavar la misma con éter se acidificó la solución con ácido clorhídrico 3N.

20 La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se recrystalizó en disolvente mezcla de hexano/ acetato de etilo obteniendo N-Boc-alilglicina (3,09 g).

25 (2) Se añadió trimetilsilildiazometano (2N, en hexano) (12 ml) gota a gota a una solución de N-Boc-alilglicina (3,09 g) en mezcla de diclorometano/metanol (2/1) (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar la solución de reacción, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 20/1 → 10/1) obteniendo éster metílico de N-Boc-alilglicina (3,11 g). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 2,43-2,55 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,34-4,39 (1H, m ancho), 5,02 (1H, s ancho), 5,09-5,13 (2H, m), 5,62-5,72 (1H, m).

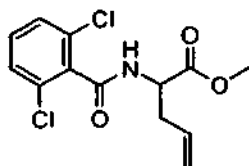
30 (3) Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (54 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (70 mg) a una suspensión de éster metílico de N-Boc-alilglicina (1,03 g), N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1,40 g) y

carbonato potásico (933 mg) en DMF (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió a la misma acetato de etilo. La solución se lavó 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 20/1→4/1). El sólido obtenido se recristalizó en disolvente mezcla de hexano/acetato de etilo obteniendo éster metílico del ácido 2-*tert*-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-*tert*-butoxicarbonilamino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (976 mg) en diclorometano (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y se añadió a la misma hidrogenocarbonato sódico en pequeñas porciones para neutralizarla, seguido por extracción de la solución resultante dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad obteniendo éster metílico del ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (599 mg). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 2,58-2,64 (2H, m ancho), 3,48-3,58 (1H, m ancho), 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

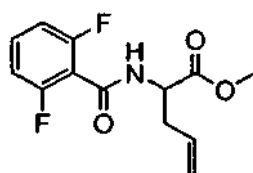


(1) Se disolvió alilglicina (10,11 g) en un disolvente mezcla de solución acuosa 2N de hidróxido sódico (176 ml) y dioxano (175 ml), y se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzilo (15,10 ml) gota a gota a la misma, seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de concentrar la solución de reacción para eliminar el dioxano, se añadió a la misma agua (150 ml) y la solución resultante se lavó con éter. Se acidificó la fase acuosa añadiendo ácido clorhídrico 3N en pequeñas porciones, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se recristalizó en disolvente mezcla de hexano/ acetato de etilo obteniendo ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (23,48 g).

(2) Bajo una atmósfera de argón, una solución de ácido 2-(2,6- diclorobenzamido)pent-4-enoico (23,48 g) en metanol (250 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (10,70 ml) gota a gota a la solución mientras se mantenía la temperatura de reacción no superior a 10 °C, y seguidamente se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y se añadió a la misma hidrogenocarbonato sódico en pequeñas porciones para neutralizarla. Después de concentrar la solución de reacción para eliminar el metanol, se extrajo dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se recristalizó en disolvente mezcla de hexano/acetato de etilo obteniendo éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (21,70 g). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 2,55-2,61 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,88 (1H, td, J = 7,8, 5,4Hz), 5,06-5,13 (2H, m), 5,64-5,74 (1H, m), 6,33 (1H, d ancho, J = 7,1Hz), 7,17-7,26 (3H, m).

Ejemplo de referencia 36

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

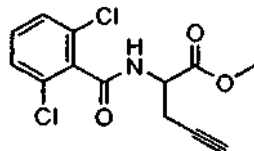


(1) De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 35-(1), se hizo reaccionar alilglicina (285 mg) con cloruro de 2,6-difluorobenzilo (0,374 ml) obteniendo ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (471 mg).

(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) obteniendo éster metílico del ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (430 mg).

Ejemplo de referencia 37

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

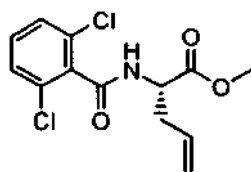


10 (1) Se disolvió propargilglicina (5,00 g) en un disolvente mezcla de solución acuosa 2N de hidróxido sódico (100 ml) y dioxano (100 ml), y se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzilo (9,45 ml) gota a gota a la misma a 0 °C, seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución se lavó con éter. Se acidificó la fase acuosa añadiendo ácido clorhídrico 3N en pequeñas porciones y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad obteniendo ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico.

15 (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 añadió, gota a gota, una solución de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico obtenida en (1) en metanol (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. Se añadió al residuo un disolvente mezcla de acetato de etilo/éter (1/1) (300 ml) y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se recristalizó dos veces en disolvente mezcla de hexano/acetato de etilo obteniendo éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico (9,61 g).

Ejemplo de referencia 38

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

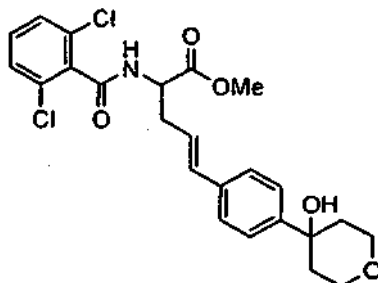


25 (1) En un disolvente mezcla de solución acuosa 2N de hidróxido sódico (27,4 ml) y THF (55 ml), se disolvió L-alilglicina (5,22 g), y se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzilo (7,79 ml) gota a gota a la misma, seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar la solución de reacción para eliminar el metanol, se añadió a la misma agua (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con éter. Se acidificó la fase acuosa añadiendo a la misma ácido clorhídrico 3N en pequeñas porciones, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se recristalizó en disolvente mezcla de hexano/acetato de etilo obteniendo ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,65 g). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 2,66-2,73 (1H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 4,99 (1H, td, $J = 7,6, 5,6$ Hz), 5,18-5,25 (2H, m), 5,76-5,86 (1H, m), 6,39 (1H, d ancho, $J = 7,6$ Hz), 7,25-7,34 (3H, m)

30 (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 °C. Se añadió cloruro de tionilo (5,22 ml) gota a gota a la solución mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10 °C, y seguidamente se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y se añadió a la misma hidrogenocarbonato sódico en pequeñas porciones para neutralizarla. Después de concentrar la solución de reacción para eliminar el metanol, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se recristalizó en disolvente mezcla de hexano/acetato de etilo obteniendo éster metílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,68 g). RMN (H^1 , $CDCl_3$): δ 2,62-2,69 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,96 (1H, td, $J = 7,8, 5,4$ Hz), 5,14-5,21 (2H, m), 5,72-5,82 (1H, m), 6,42 (1H, d ancho, $J = 6,8$ Hz), 7,25-7,34 (3H, m)

Ejemplo 1

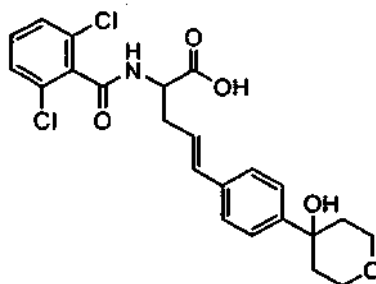
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 5 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), tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (60,8 mg) y carbonato potásico (41,5 mg) en DMF (4 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 6 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma acetato de etilo y la solución se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido por secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1→1/4) y seguidamente por cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente de desarrollo: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (56 mg).

Ejemplo 2

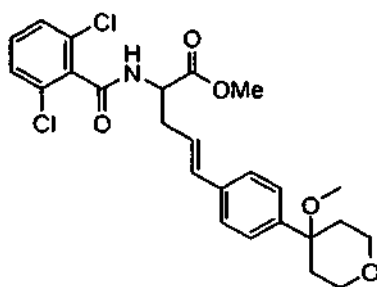
- 15 Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 20 A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (56 mg) en THF (1,76 ml), se añadió solución acuosa 0,1N de hidróxido sódico (1,76 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar la solución de reacción con éter, la fase acuosa se acidificó añadiendo a la misma ácido clorhídrico 1N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad obteniendo ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (48 mg).

Ejemplo 3

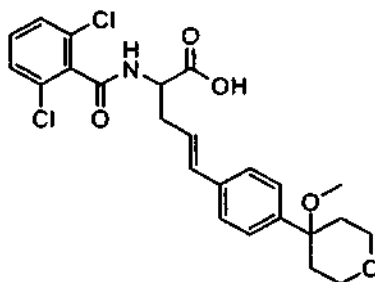
- 25 Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 4

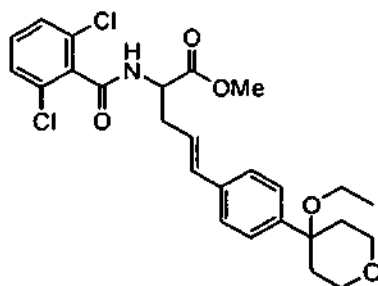
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el Ejemplo 2, se añadió solución acuosa 0,1N de hidróxido sódico (63,1 ml) a una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (2,70 g) en THF (63,1 ml) para hidrolizarla obteniendo ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (2,50 g).

15 Ejemplo 5

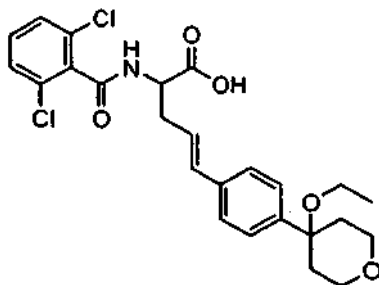
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 6

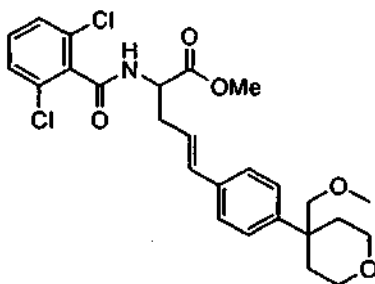
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 7

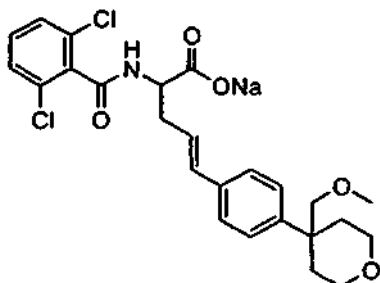
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-pirano-4-il)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 8

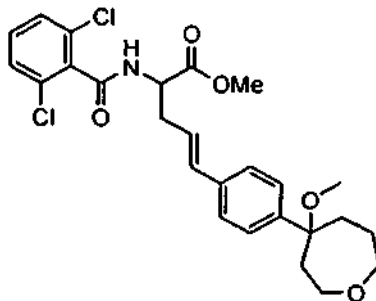
- 15 Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-pirano-4-il)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 9

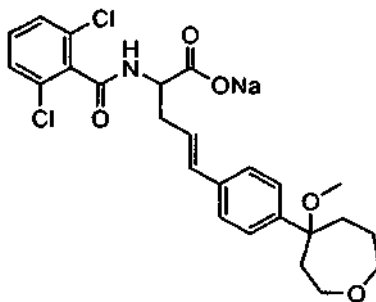
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 10

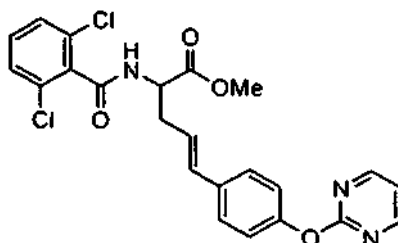
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 11

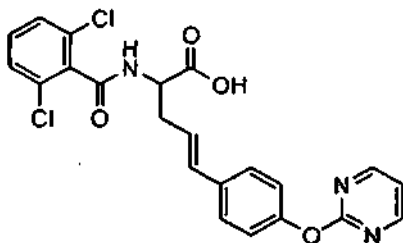
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 12

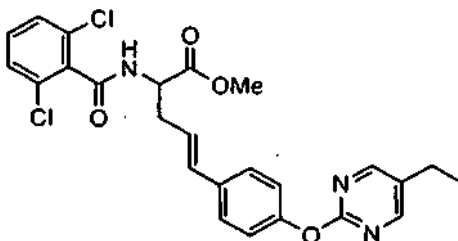
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 13

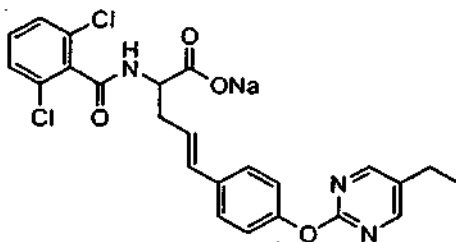
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 14

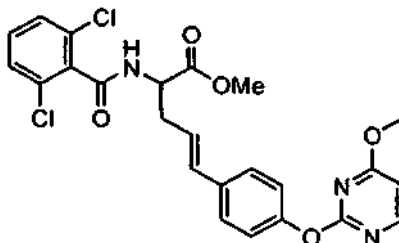
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 15

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

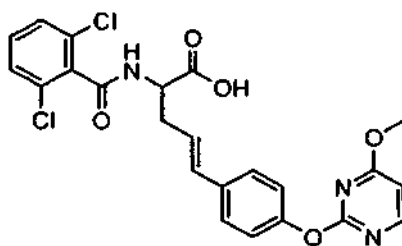


5 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (60 mg) con 2-(4-yodofenoxi)-4-metoxipirimidina (78 mg) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (32 mg).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

Ejemplo 16

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

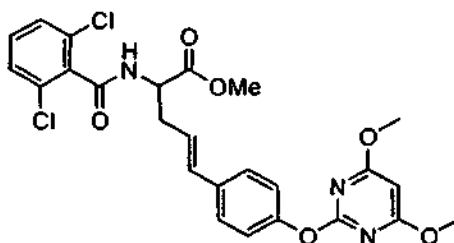
10 [0291]



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

15 Ejemplo 17

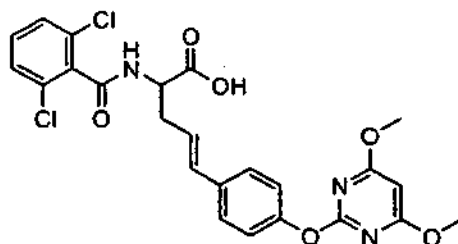
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 18

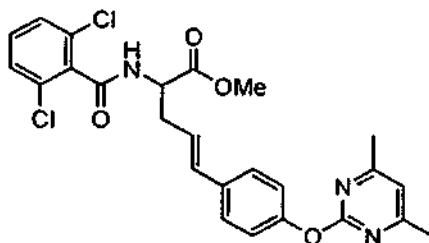
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 19

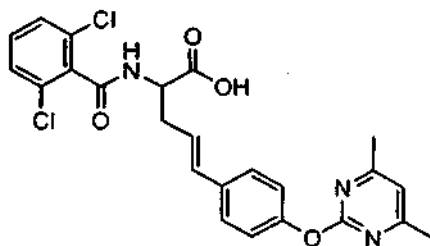
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 20

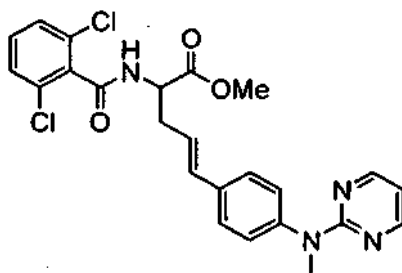
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 21

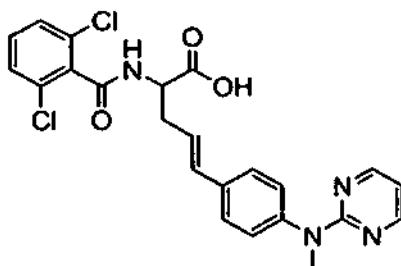
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metilpirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 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 potásico (1,51 g) en DMF (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido por secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 1 /1 →cloroformo). El producto purificado en bruto obtenido se purificó de nuevo por
- 10 cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1→2/1) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (2,38 g).

Ejemplo 22

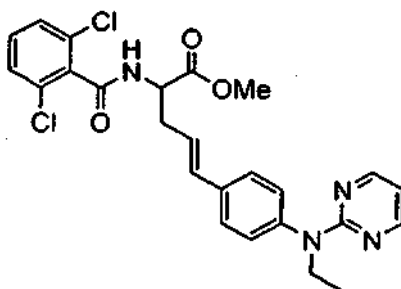
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 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 solución acuosa 0,5N de hidróxido sódico (14,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (120 ml) a la solución de reacción y la mezcla resultante se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1N a la misma y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico
- 20 anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad obteniendo 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

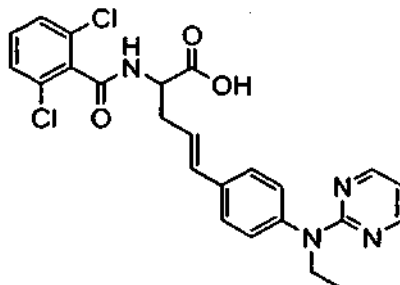


- 25 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (214 mg) con N-(4-yodofenil)-N-etilpirimidin-2-amina (254 mg) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (258 mg). Para la purificación se usó

cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/ acetato de etilo = 4/1 → hexanolacetato de etilo = 2/1 → hexano/acetato de etilo = 1/2).

Ejemplo 24

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

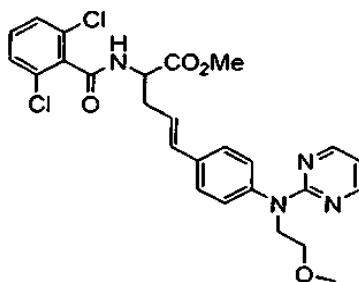


5

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

Ejemplo 25

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

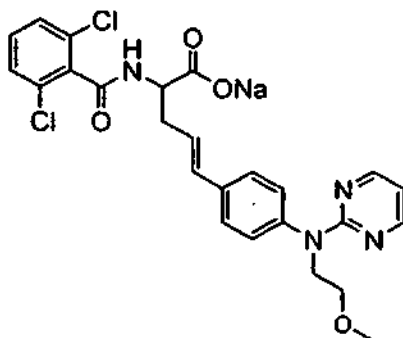


De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (89 mg) con N-(4-yodofenil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina (116 mg) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

15

Ejemplo 26

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

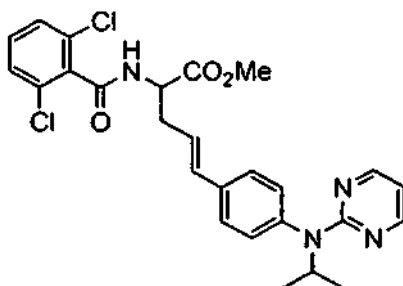


20 De la misma forma que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-

metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (117 mg) obteniendo sal sódica 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

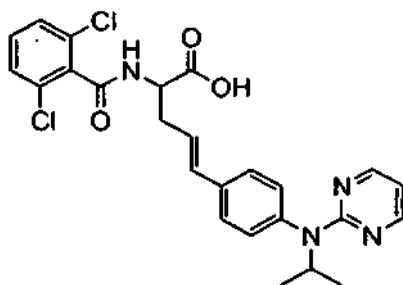
Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (316,7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (411,8 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (4,09 g), N-(4-yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina (4,59 g) y carbonato potásico (2,80 g) en DMF (50 ml),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

10

15

Ejemplo 28

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



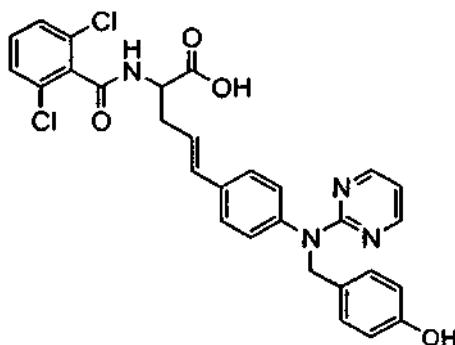
20

25

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 solución acuosa 0,1N de hidróxido sódico (165 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (200 ml) a la solución de reacción y la mezcla resultante se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1N a la misma y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad obteniendo ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (4,68 g).

Ejemplo 29

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

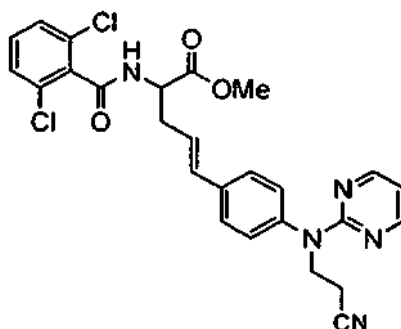


(1) De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (45,6 mg) con (4-yodofenil)-(4-acetoxibencil)pirimidin-2-ilamina (67,4 mg) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-acetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

(2) A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-acetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (61,7 mg) en THF (3,0 ml), se añadió solución acuosa 0,1N de hidróxido sódico (3,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción y la mezcla resultante se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1N a la misma y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad obteniendo ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-hidroxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (43 mg).

Ejemplo 30

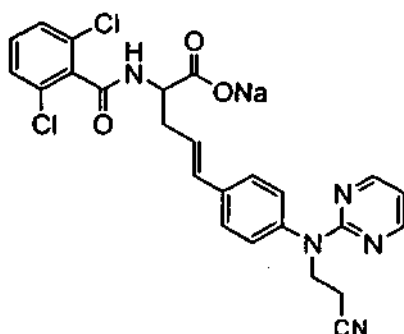
Éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (73 mg) con 3-(N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (94 mg) obteniendo éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (100 mg). Para la purificación se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → 11/2 → 1/5).

Ejemplo 31

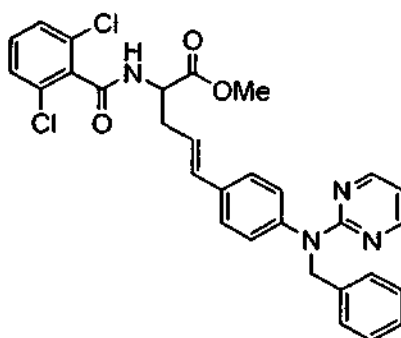
Sal sódica del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



De la misma forma que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (90 mg) obteniendo sal sódica 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

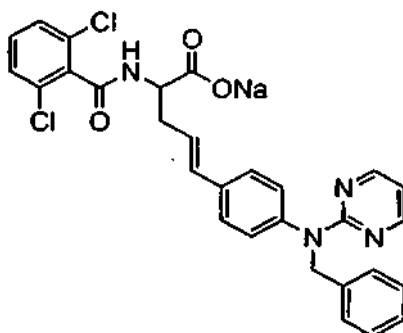
Éster metílico del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 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) obteniendo éster metílico del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (58,7 mg). Para la purificación se usaron cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 2/1 → cloroformo) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente de desarrollo: ciclohexano/acetato de etilo = 2/1).

Ejemplo 33

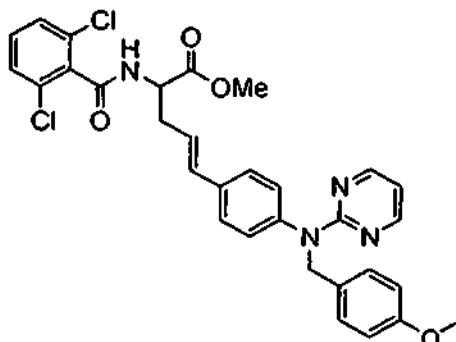
- 15 Sal sódica del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



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

Ejemplo 34

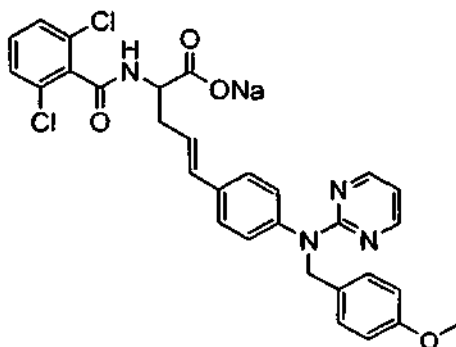
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 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) obteniendo 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 la purificación se usaron cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1→1/3) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente de desarrollo: ciclohexano/acetato de etilo = 1/5).

Ejemplo 35

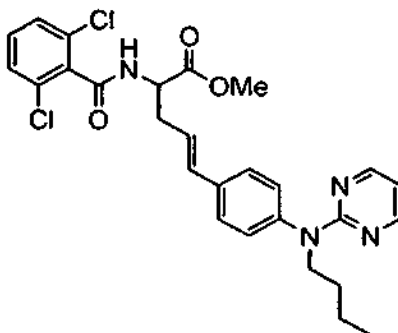
- 10 Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

15 Ejemplo 36

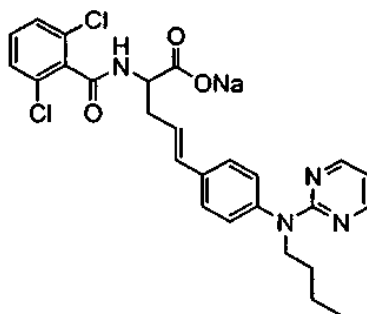
Éster metílico del ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 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) obteniendo éster metílico del ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (78,8 mg). Para la purificación se usaron cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 2/1 → cloroformo) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente de desarrollo: ciclohexano/ acetato de etilo = 2/1).

Ejemplo 37

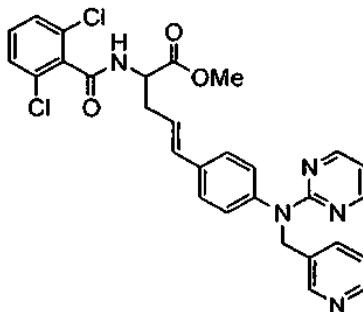
Sal sódica del ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (78,8 mg) obteniendo sal sódica del ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (42,0 mg).

Ejemplo 38

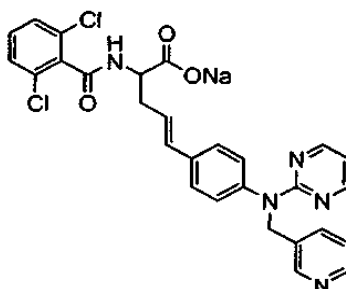
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido) pent-4-enoico (1060,0 mg) con N-(4-bromofenil)-N-((piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina (120,0 mg) obteniendo 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 la purificación se usaron cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo → cloroformo/acetato de etilo = 1/1) y cromatografía en capa fina (cloroformo/acetato de etilo = 1/1).

Ejemplo 39

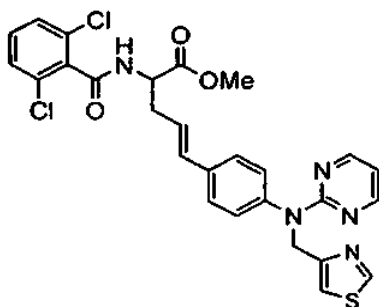
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 40

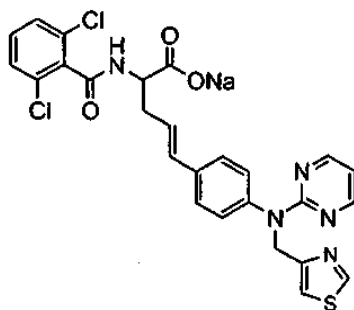
- 5 Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-tiazol-4-ilmetil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 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) obteniendo 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 la purificación se usaron cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo→ cloroformo/acetato de etilo= 3/1) y cromatografía en capa fina (ciclohexano/ acetato de etilo = 1/2).

Ejemplo 41

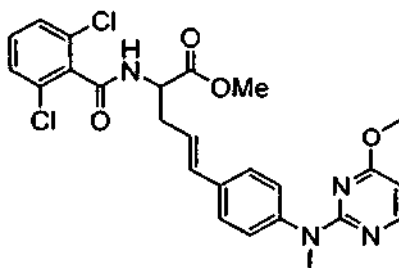
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-tiazol-4-ilmetil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el Ejemplo 8, se hidrolizó 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) obteniendo sal sódica 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



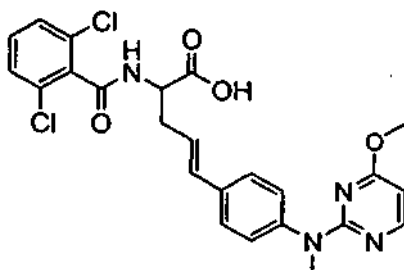
20

De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 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) obteniendo éster metílico del ácido

(E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (32 mg). Para la purificación se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1).

Ejemplo 43

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

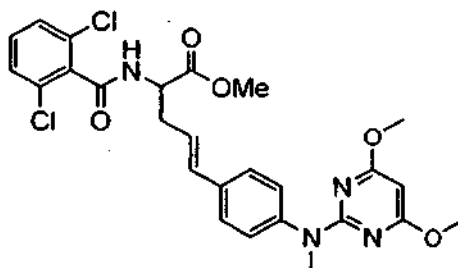


5

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

Ejemplo 44

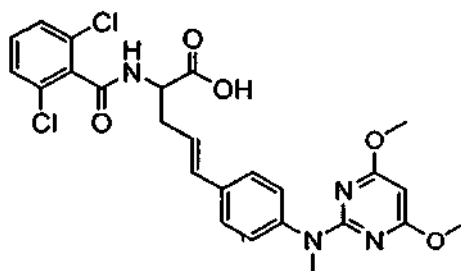
10 Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



15 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 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) obteniendo 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). Para la purificación se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1).

Ejemplo 45

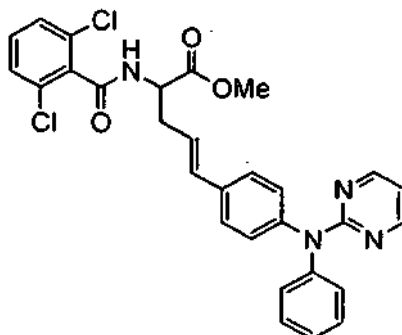
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



20 De la misma forma que en el Ejemplo 2, se hidrolizó 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) obteniendo ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (76 mg).

Ejemplo 46

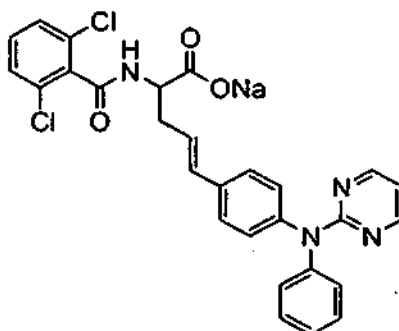
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(fenil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 47

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

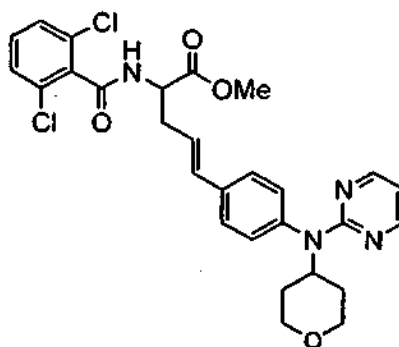


10

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

Ejemplo 48

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

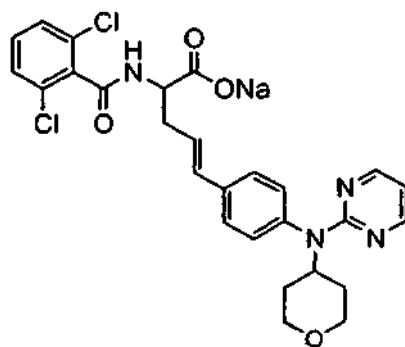


De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido) pent-4-

- 5 enoico (164,0 mg) con éster 4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropirano-4-il)amino]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (220,0 mg) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidropirano-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico (178,5 mg). Para la purificación se usaron cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 1/2→cloroformo) y cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente de desarrollo: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1).

Ejemplo 49

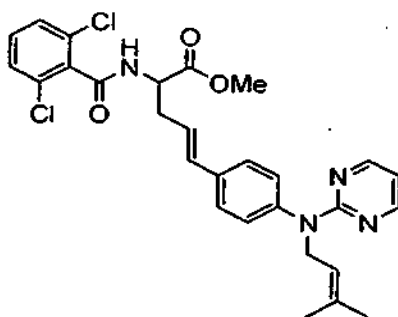
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidropirano-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidropirano-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico (178,5 mg) obteniendo sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidropirano-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico (103 mg).

Ejemplo 50

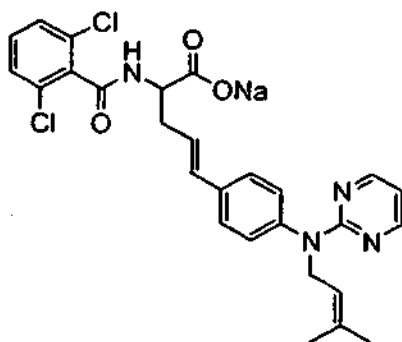
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-butenil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 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) obteniendo 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 la purificación se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1).

Ejemplo 51

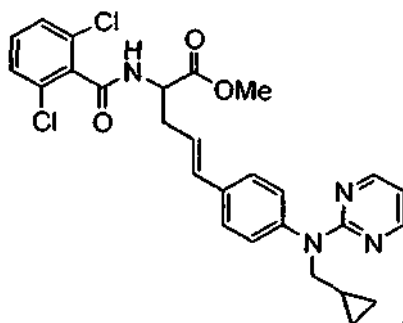
- 20 Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-butenil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

5 Ejemplo 52

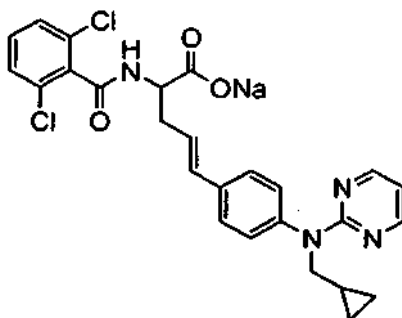
Éster metílico del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico



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

Ejemplo 53

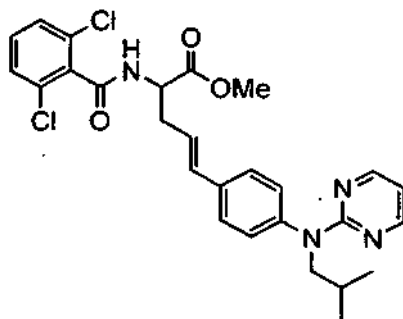
Sal sódica del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico



15 De la misma forma que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (153 mg) obteniendo sal sódica del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (101 mg).

Ejemplo 54

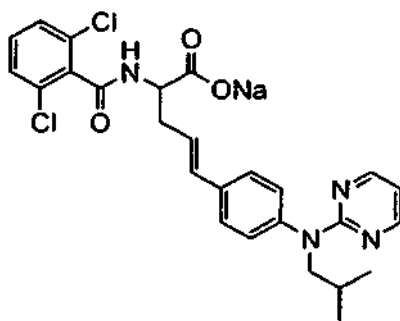
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)- pent-4-enoico (143 mg) con N-(4-yodofenil)-N-isobutilpirimidin-2-amina (167 mg) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(iso-butil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (159 mg). Para la purificación se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1).

Ejemplo 55

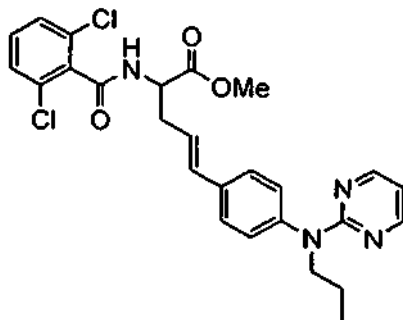
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 10 De la misma forma que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)- 5-[4-(isobutil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (157 mg) obteniendo sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (128 mg).

Ejemplo 56

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

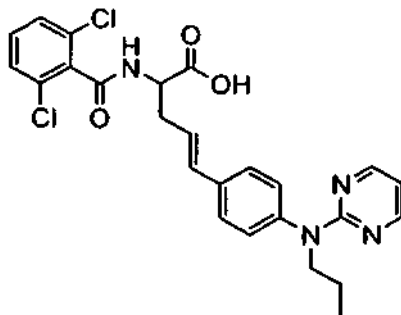


- 15 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)- pent-4-enoico (171 mg) con N-(4-yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina (192 mg) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (209 mg). Para la purificación se usó

cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 4/1→3/1).

Ejemplo 57

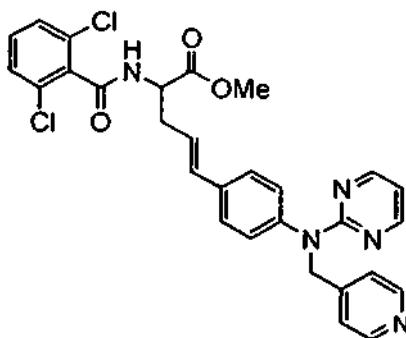
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

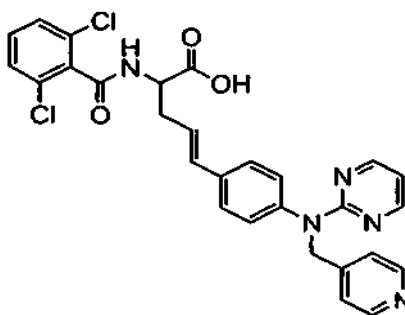


10

De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 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) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (99 mg). Para la purificación se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 1/2→ 1/3).

15 Ejemplo 59

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

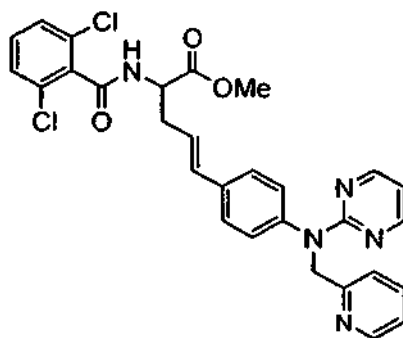


De la misma forma que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (99 mg) obteniendo ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-

(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (48 mg).

Ejemplo 60

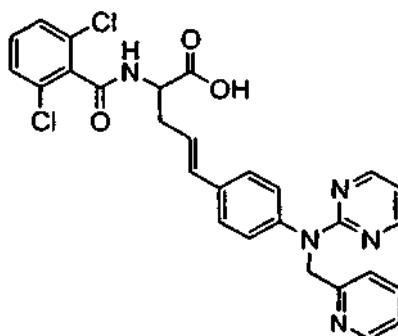
Éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 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) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (208 mg). Para la purificación se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1→1/2).

Ejemplo 61

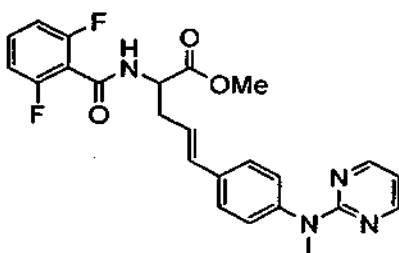
- 10 Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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



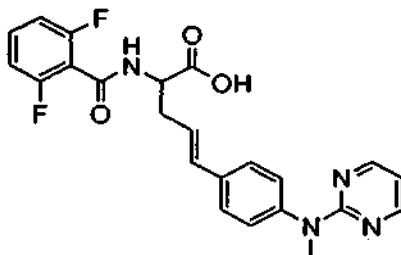
- 20 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron trietilamina (0,028 ml) y cloruro de 2,6-difluorobenziloilo (0,015 ml) a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (31,7 mg) en diclorometano (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo con

acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente de desarrollo: ciclohexano/acetato de etilo = 3/2) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (42 mg).

5

Ejemplo 63

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

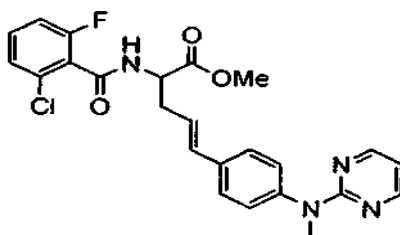


De la misma forma que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (42 mg) obteniendo ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (29 mg).

10

Ejemplo 64

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

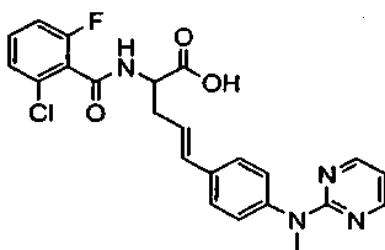


Bajo una atmósfera de argón, se añadieron clorhidrato de EDC (39 mg) y HOBT (3 mg) a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (51 mg) y ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico en diclorometano (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/2) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (39 mg).

20

Ejemplo 65

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



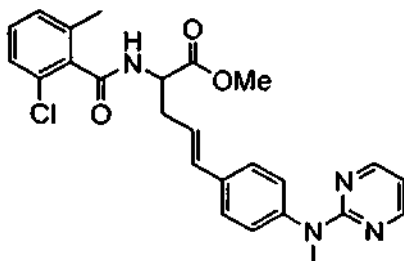
25

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

pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (34 mg).

Ejemplo 66

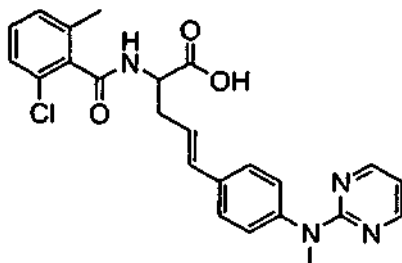
Éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron dicloruro 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 la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1,0 ml). A la solución se 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 la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción, se
- 10 añadió ácido clorhídrico 1N, y la solución resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (63 mg).

15 Ejemplo 67

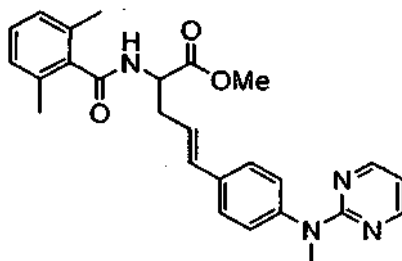
Ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

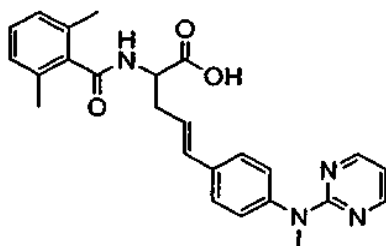


- 25 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron dicloruro de oxalilo (0,025 ml) y DMF (0,002 ml) a una solución de ácido 2,6-dimetilbenzoico (24 mg) en diclorometano (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

- 5 durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (1,0 ml). A la solución se 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 la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y la solución resultante se extrajo con diclorometano, seguido por secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 3/2) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (62 mg).

Ejemplo 69

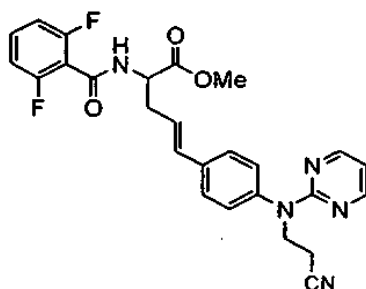
- 10 Ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 70

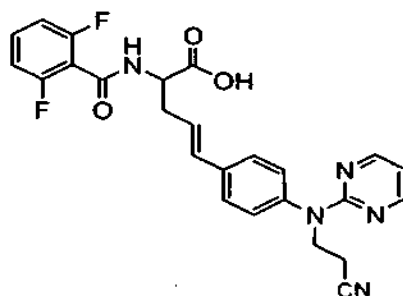
Éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico



- 20 De la misma forma que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-difluorobenzamido) pent-4-enoico (17 mg) con 3-(N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (24 mg) obteniendo 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 la purificación se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1).

Ejemplo 71

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

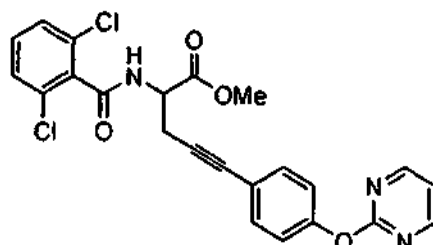


- 25 De la misma forma que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)- pirimidin-2-il-

amino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico (18 mg) obteniendo ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico (10 mg).

Ejemplo 72

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



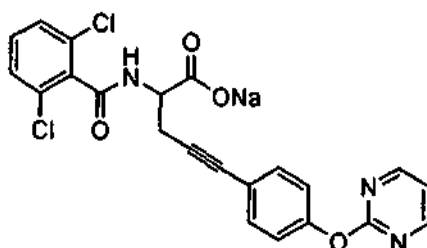
5

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

10

Ejemplo 73

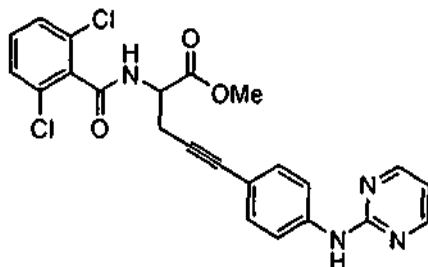
15 Sal sódica del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico



De la misma forma que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico (100 mg) obteniendo sal sódica del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico (85 mg).

20 Ejemplo 74

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

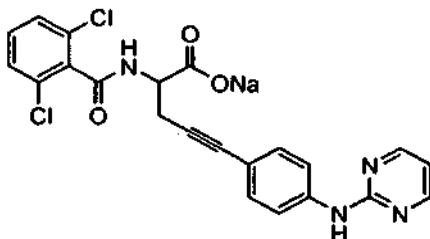


25

De la misma forma que en el Ejemplo 72, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico (50,0 mg) con N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (49,5 mg) obteniendo éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico (80,0 mg). Para la purificación se usaron 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, disolvente de desarrollo: cloroformo/acetato de etilo = 3/1).

Ejemplo 75

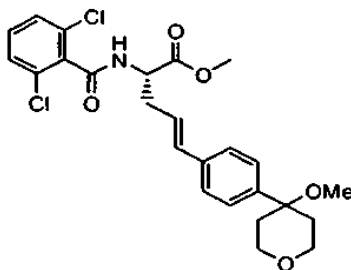
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico



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

Ejemplo 76

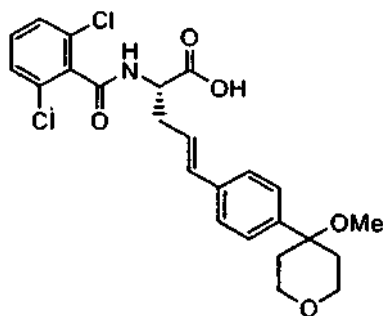
Éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 10 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), tetrahidro-4-(4-yodo-fenil)-4-metoxi-2H-pirano (8,00 g) y carbonato potásico (5,21 g) en DMF (90 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido
- 15 por secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo=2/1→1/4). El producto purificado en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1) obteniendo éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (9,80 g).

20 Ejemplo 77

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

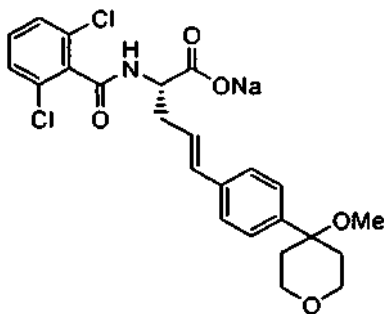


- 25 En un disolvente mezcla de THF (250 ml) y agua (125 ml), se disolvió éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (9,80 g), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió a la misma hidróxido de bario octahidratado (3,14 g) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 8 horas. La solución de reacción se concentró para eliminar el THF, y se añadió a la misma agua (150 ml), seguido por lavado de la mezcla resultante con éter. La fase acuosa se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1N en

- pequeñas porciones a la misma y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/metanol= 10/1). El producto purificado en bruto obtenido se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1→acetato de etilo) obteniendo ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (6,15 g).

Ejemplo 78

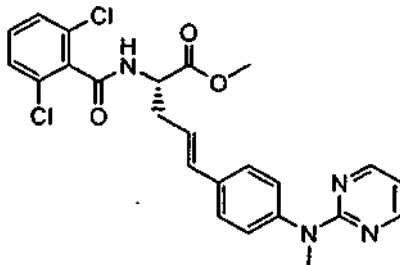
Sal sódica del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 10 A ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (4,24 g), se añadieron THF (8,86 ml) y solución acuosa 1N de hidróxido sódico (8,86 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de reacción se concentró hasta sequedad obteniendo sal sódica del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropirano-4-il)-fenil]pent-4-enoico (4,30 g).

Ejemplo 79

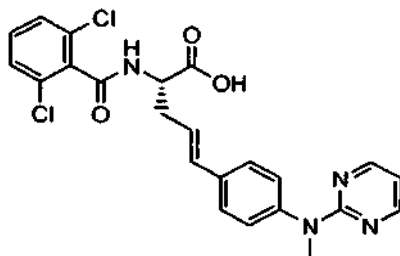
- 15 Éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 20 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 potásico (824 mg) en DMF (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido por secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 1/1 →cloroformo). El producto purificado en bruto obtenido se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo = 4/1→2/1) obteniendo 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

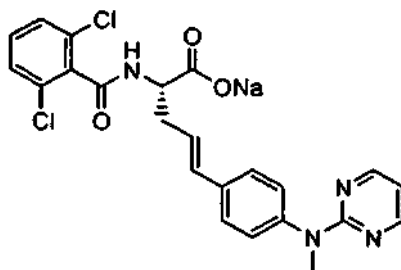
Ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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) se enfrió hasta 0 °C. A la solución se añadió solución acuosa 0,1N de hidróxido sódico (40 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 40 minutos. Se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, y la mezcla resultante se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó añadiendo a la misma ácido clorhídrico 1N en pequeñas porciones, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad obteniendo ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (1,01 g).

10 Ejemplo 81

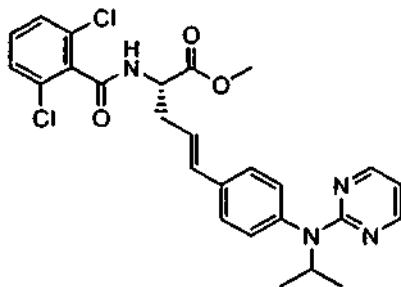
Sal sódica del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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 solución acuosa 0,1N de hidróxido sódico (22,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de reacción se concentró hasta sequedad obteniendo sal sódica del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (11,08 g). IR (KBr) cm^{-1} : 3385, 1584, 1552, 1486, 1431, 1397, 1315, 1195, 1112, 968, 799.

Ejemplo 82

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

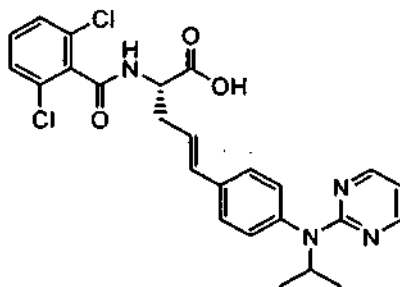


Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (19,9 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (25,9 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (514,4 mg), N-(4-yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina (577,4 mg) y carbonato potásico (352,9 mg) en DMF (6 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 7 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido

- 5 por secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1→1/1→1/3). El producto purificado en bruto obtenido se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 6/1→4/1→2/1) obteniendo 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

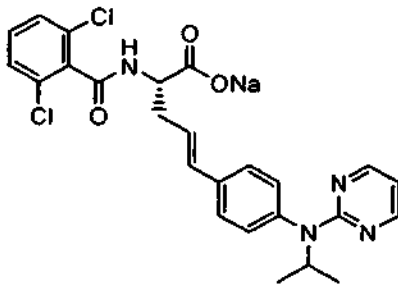
Ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 10 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) se enfrió hasta 0 °C. A la solución se añadió solución acuosa 0,1N de hidróxido sódico (15,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 40 minutos. Se añadió agua (20 ml) a la solución de reacción y la mezcla resultante se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó añadiendo a la misma ácido clorhídrico 1N en pequeñas porciones, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el sulfato sódico anhidro por filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad obteniendo ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (420,7 mg).
- 15

Ejemplo 84

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



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

Tabla 8

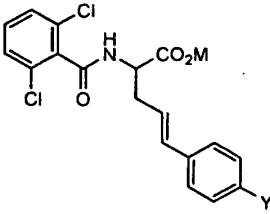
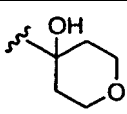
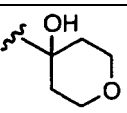
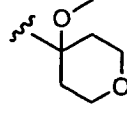
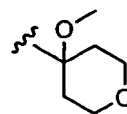
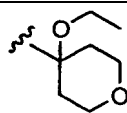
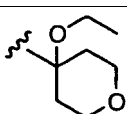
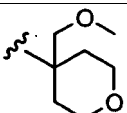
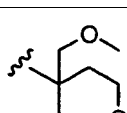
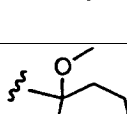
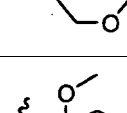
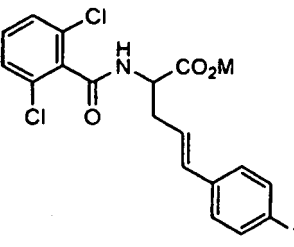
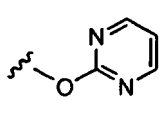
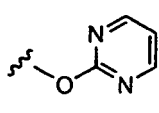
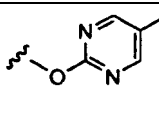
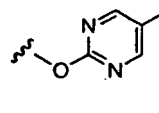
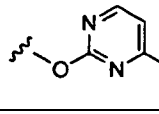
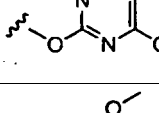
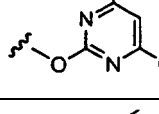
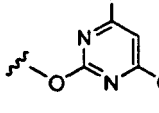
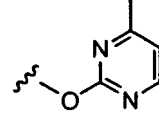
				
Ej. nº	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
1		Me	478 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , δ 1,62-1,67 (2H, m), 2,11-2,19 (2H, m), 2,79-2,97 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,84-3,95 (4H, m), 5,01-5,05 (1H, m), 6,13-6,17 (1H, m), 6,50-6,54 (2H, m), 7,24-7,34 (5H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz)
2		H	462 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , δ 1,66 (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) ⁺	CDCl ₃ , δ 1,92 (4H, ancho), 2,77-2,84 (1H, m), 2,94-2,96 (4H, m ancho), 3,73-3,80 (7H, m ancho), 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, ancho), 7,22-7,45 (7H, m)
4		H	476 (M-H) ⁻	dmsó-d ⁶ , 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 ancho), 6,30 (1H, td, J = 15,9, 7,1Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,9Hz), 7,31-7,50 (7H, m), 9,10 (1H, s ancho), 12,77 (1H, s ancho)
5		Me	506 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , δ 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 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) ⁻	CDCl ₃ , 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) ⁺	
8		Na	490 (M-Na) ⁻	dmsó-d ⁶ , 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 ancho, J = 5,9Hz), 6,19-6,27 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,24-7,47 (7H, m), 7,69 (1H, d, J = 6. 1 Hz)
9		Me	506 (M+H) ⁺	
10		Na	490 (M-Na) ⁻	dmsó-d ⁶ , 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 = 7,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,6Hz)

Tabla 9

				
Ej. nº	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
11		Me	472 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , 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, ancho), 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) ⁻	dmsó-d ₆ , 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 ancho)
13		Me	500 (M+H) ⁺	
14		Na	484 (M-Na) ⁻	CDCl ₃ , δ 1,25 (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) ⁺	
16		H	486 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , δ 2,83 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,82 (3H, s), 5,04 (1H, dd, J = 5,4 y 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+N) ⁺	
18		H	516 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , 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) ⁺	

(continuación)

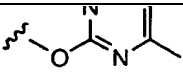
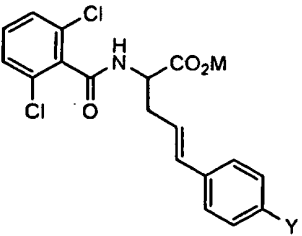
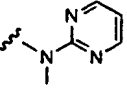
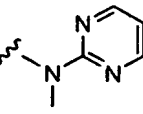
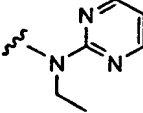
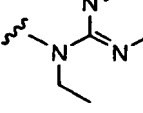
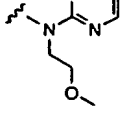
Ej. n°	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
20		H	484 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , δ 2,40 (6H, s), 2,84 (1H, m), 2,97 (1H, m), 5,05 (1H, m), 6,09 (1H, m), 6,46-6,55 (2H, m), 6,76 (2H, s), 7,07-7,35 (5H, m)

Tabla 10

Ej. n°	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
				
21		Me	485 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , 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) ⁻	dmsO-d ⁶ , 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) ⁺	CDCl ₃ , 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) ⁻	dmsO-d ⁶ , 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, 15,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,68 (1H, t, J = 4,9Hz), 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) ⁺ 7,8	CDCl ₃ , 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, 15,4Hz), 6,45 (1H, d, J = 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).

(continuación)

Ej. nº	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
26		Na	513 (M-Na) ⁻	dms _o -d ⁶ , 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) ⁺	CDCl ₃ , δ 1,15 (6H, d, J = 6,8Hz), 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 = 7,6 Hz), 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) ⁻ (M-H) ⁻	dms _o -d ⁶ , 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, J = 8,5Hz), 8,34-8,36 (2H, m), 9,15 (1H, d, J = 8,3Hz), 12,77 (1H, s)
29		H	561 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , δ 2,62 (2H, m), 4,74 (1H, dd, J = 7,6, 4,6Hz), 5,01 (1H, s ancho), 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 ancho), 7,05 (4H, m), 7,25 (5H, m), 8,41 (2H, d, J = 4,9Hz)
30		Me	524 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , δ 2,81 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,81-3,02 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,25 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,04 (1H, 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

Ej. nº	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
31		Na	508 (M-Na) ⁻	dms _o -d ⁶ , δ 2,60-2,82 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 6,8Hz), 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)

(continuación)

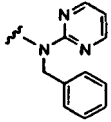
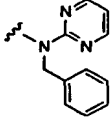
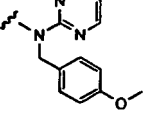
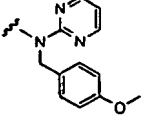
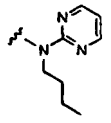
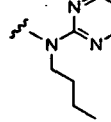
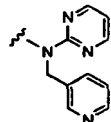
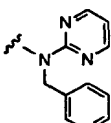
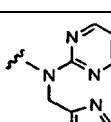
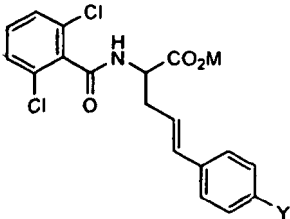
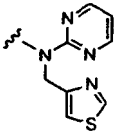
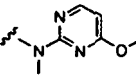
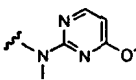
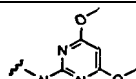
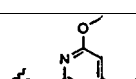
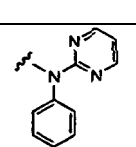
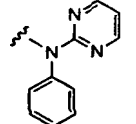
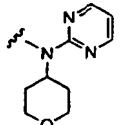
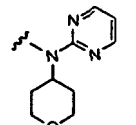
Ej. n°	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
32		Me	561 (M+H) ⁺	
33		Na	545 (M-Na) ⁻	CD ₃ OD, δ 2,73 (1H, m), 2,91 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 6,6, 4,9Hz), 5,22 (2H, s ancho), 6,31 (1H, dt, J = 15,6, 7,1Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,6Hz), 6,69 (1H, t, J = 4,9Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,19 (6H, m), 7,34 (5H, m), 8,30 (2H, d, J = 4,9Hz)
34		Me	591 (M+H) ⁺	
35		Na	575 Na (M-Na) ⁻	CD ₃ OD, δ 2,73 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,60 (1H, m), 5,14 (2H, s ancho), 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) ⁺	
37		Na	511 (M-Na) ⁻	CD ₃ 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) ⁺	
39		Na	546 (M-Na) ⁻	CD ₃ 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),
40		Me	568 (M+H) ⁺	

Tabla 12

Ej. nº	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
				
41		Na	552 (M-Na) ⁻	CD ₃ OD, δ 2,64 (1H, m), 2,82 (1H, m), 4,48 (1H, dd, J = 6,6, 4,6Hz), 5,28 (2H, s ancho), 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) ⁺	
43		H	499 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , 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 = 5,6Hz).
44		Me	545 (M+H) ⁺	
45		H	529 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , 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) ⁺	
47		Na	531 (M-Na) ⁻	CD ₃ 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) ⁺	
49		Na	539 (M-Na) ⁻	CD ₃ 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), 4,53-4,97 (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)

(continuación)

Ej. nº	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
50		Me	539 (M+H) ⁺	
51		Na	523 (M-Na) ⁻	dmsó-d ⁶ , 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

Ej. nº	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
52		Me	525 (M+H) ⁺	
53		Na	509 (M-Na) ⁻	dmsó-d ⁶ , 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), 6,4 (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) ⁺	
55		Na	511 (M-Na) ⁻	dmsó-d ⁶ , δ 0,85 (6H, d, J = 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)
56		Me	525 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , δ 0,91 (3H, t, J = 7,6Hz), 1,66 (2H, dd, J = 15,4, 7,6Hz), 2,49-2,87 (1H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 7,6Hz), 5,04 (1H, td, J = 7,6, 5,1Hz), 6,07-6,14 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,52 (1H,t, J = 4,6Hz), 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) ⁻	CDCl ₃ , δ 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,66 (2H, s, J = 7,6 Hz), 2,66 (2H, m ancho), 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, 7,6 Hz), 6,21 (1H, d, J = 15,9Hz), 6,29 (1H, d, J = 7,3Hz), 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)

(continuación)

Ej. nº	Y	M	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
58		Me	562 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , 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 = 1,6Hz), 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) ⁻	CDCl ₃ , δ 2,90-3,07 (2H, m), 4,92 (1H, dd ancho), 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) ⁺	CDCl ₃ , 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 = 4,9Hz), 8,53 (1H, d, J = 3,9Hz)
61		H	546 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , 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), 1,43-7,15 (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

Ej	Nº	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
62		453 (M+H) ⁺	
63		437 (M-H) ⁻	dmso-d ₆ , 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, 7,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,72 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,14 (2H, t, J = 8,1Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1Hz), 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 = 8,1 Hz), 12,80 (1 H, s ancho)
64		469 (M+H) ⁺	
65		453 (M-H) ⁻	dmso-d ₆ , 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)

(continuación)

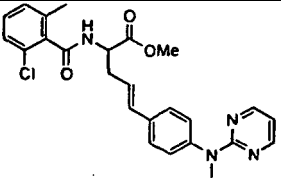
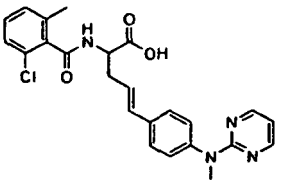
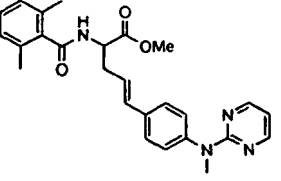
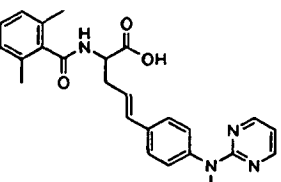
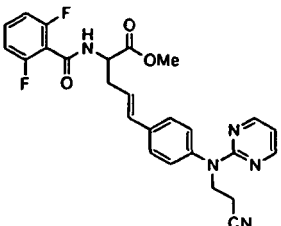
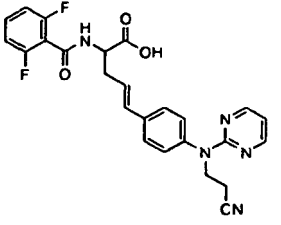
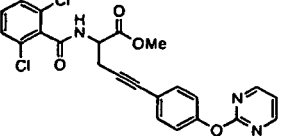
Ej	Nº	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
66		465 (M+H) ⁺	
67		449 (M-H) ⁻	dmso-d ⁶ , δ 2,28 (3H, s), 2,61 (1H, m), 2,71 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,55 (1H, m), 6,30 (1H, td, J = 7,5, 15,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,74 (1H, t, J = 4,4 Hz), d, 7,20-7,37 (7H, m), 8,36 (2H, d, J = 4,4 Hz), 8,93 (1H, d, J = 7,5 Hz)
68		445 (M+H) ⁺	

Tabla 15

Ej	Nº	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
69		429 (M-H) ⁻	dmso-d ⁶ , 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) ⁺	
71		476 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , δ 2,82 (1H, m), 2,22-2,99 (3H, m), 3,64 (2H, t, J = 4,0 Hz), 5,01 (1H, m), 6,10 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 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) ⁺	CDCl ₃ , δ 3,10 (1H, dd, J = 4,6, 17,1 Hz) δ 3,25 (1H, dd, J = 4,6, 17,1 Hz), 3,86 (3H, s), 5,06 (1H, dt, J = 4,6, 7,8 Hz), 6,72-6,74 (1H, m), 7,05 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,10-7,43 (7H, m), 8,56 (2H, d, J = 4,6 Hz).

(continuación)

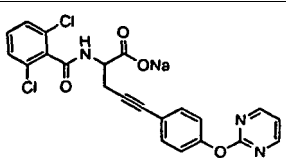
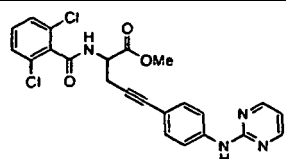
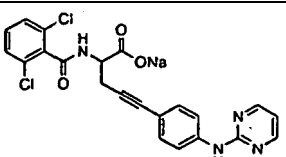
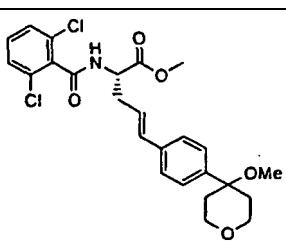
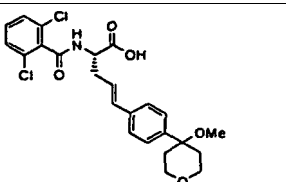
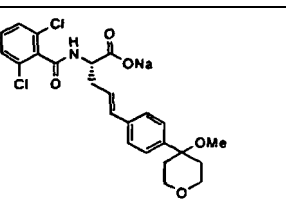
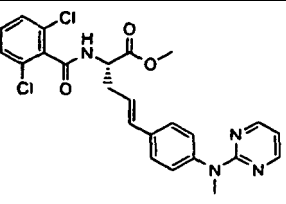
Ej	Nº	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
73		454 (M-Na) ⁻	dmso-d ⁶ , δ 2,86 (1H, dd, J = 4,9, 16,6 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 4,9, 16,6 Hz), 4,01-4,08 (1H, m), 7,14-7,48 (8H, m), 7,85-7,90 (1H, m), 8,63 (2H, d, J = 4,6 Hz)
74		467 (M+H) ⁺	
75		453 (M-Na) ⁻	dmso-d ⁶ , δ 2,85 (1H, dd, J = 16,9, 4,4Hz), 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 ancho), 8,48 (2H, d, J = 4,6Hz), 9,75 (1H, s ancho)
76		492 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , δ 1,92 (4H, ancho), 2,77-2,84 (1H, m), 2,94-2,96 (4H, m ancho), 3,73-3,80 (7H, m ancho), 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, ancho), 7,22-7,45 (7H, m)

Tabla 16

Ej	Nº	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
77		476 (M-H) ⁻	dmso-d ⁶ , δ 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 ancho), 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 ancho), 12,77 (1H, s ancho)
78		476 (M-Na) ⁻	dmso-d ⁶ , 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) ⁺	CDCl ₃ , δ 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)

(continuación)

Ej	N°	EM-IEP	RMN (H1) desplazamientos químicos
80		469 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , 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) ⁻	dmso-d ₆ , δ 2,60-2,66 (1H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,42 (3H, s), 4,04 (1H, dd, J = 11,0, 5,1Hz), 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 = 6,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 4,6Hz)
82		513 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , 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) ⁻	CDCl ₃ , 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) ⁻	dmso-d ₆ , δ 1,07 (3H, s), 1,09 (3H, s), 2,63-2,67 (1H, m ancho) 2,78-2,80 (1H, m ancho), 4,04 (1H, m ancho), 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 = 8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37-7,4 (1H, m), 7,46 (2H, d, J = 7,6Hz), 7,72 (1H, s ancho), 8,27 (2H, d, J = 4,4Hz)

Ejemplo 85

Evaluación farmacocinética en ratas

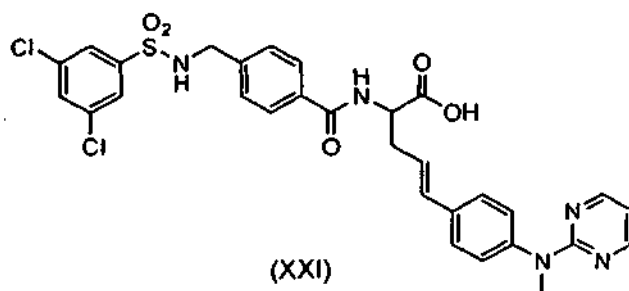
- 5 Cada compuesto se disolvió en PBS o PBS que contenía 10% de PEG, preparando de este modo una solución de dosificación de 0,5 mg/ml. El compuesto se administró por vía oral o intravenosa a ratas SD macho (de 7 a 8 semanas). Se recogió la sangre de la vena caudal a intervalos de tiempo de hasta 8 horas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

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

Tabla 17

Ejemplo N°	BA (%)	CL _{tot} (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

[“BA” en la Tabla 17 significa biodisponibilidad, y “CL_{tot}” significa depuración total.]



- 5 Como resulta evidente a partir de la Tabla 17, los agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención mostraron excelentes valores de biodisponibilidad y baja depuración total al comparar con el Compuesto comparativo. Por tanto, los agentes tienen excelentes efectos cuando se administran por vía oral, y los efectos son mantenidos debido a su excelente estabilidad *in vivo*.

Ejemplo 86

Medida del efecto inhibitor de las funciones de los leucocitos

- 10 Se dejó que células de Jurkat, que son la línea celular originada del linfoma linfocítico agudo humano, reaccionaran con BCECF-AM a 37 °C durante 20 minutos para marcar con fluorescencia las células. Las células de Jurkat marcadas con fluorescencia se dejaron reaccionar con células que expresan ligandos o con una placa inmobilizada por ligando a 37 °C durante 30 minutos. Después de retirar las células no adherentes mediante lavado, se añadió NP40 al 1% para lisar las células adherentes y se midió la intensidad de la fluorescencia con Cytofluor 2300
- 15 (Millipore). A partir de la intensidad de fluorescencia obtenida, se calculó el número de células adherentes. Cada compuesto de ensayo se hizo reaccionar con las células de Jurkat antes de que comenzara la reacción de adhesión. En la Tabla 18, se muestra la CI₅₀ de cada compuesto (es decir, la concentración a la que el número de células adherentes se reduce en un 50%).

Tabla 18

Ejemplo N°	CI ₅₀ (mM)
4	0,247
5	0,100
8	0,069

(continuación)

Ejemplo N°	CI ₅₀ (mM)
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

5 Como es evidente a partir de la Tabla 18, los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención inhiben claramente las funciones de los leucocitos implicados en el desarrollo de la esclerosis múltiple, de modo que éstos presentan acciones terapéuticas y/o profilácticas contra la esclerosis múltiple.

Ejemplo 87

Medida del efecto inhibitor de la producción de mediadores inflamatorios por los leucocitos

10 Se dejó reposar durante 30 minutos una mezcla de sangre periférica humana y solución salina fisiológica que contenía dextrano al 3% y se recuperó la capa superior. La capa superior se solapó sobre Histopaque 1077 (SIGMA), y el resultado se centrifugó a 1400 rpm durante 30 minutos. Se separó el líquido sobrenadante por aspiración y se añadió un tampón al precipitado para preparar una suspensión de neutrófilos (4×10^5 células/ml). Se añadió a la suspensión de neutrófilos ionomicina y la mezcla se incubó a 37 °C durante 30 minutos, seguido por

cuantificación de leucotrieno B4 por EIA (Amersham, Biotrak EIA system). Cada compuesto de ensayo se añadió a la suspensión de neutrófilos antes de añadir la ionomicina. En la Tabla 19, se muestra la CI_{50} de cada compuesto (es decir, la concentración a la que la producción de leucotrieno B4 se inhibe en un 50%).

Tabla 19

Ejemplo N°	CI_{50} (mM)
4	52,3
6	5,63
22	176
28	7,40
33	16,3
67	30,0

5

Como resulta evidente a partir de la Tabla 19, los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención inhiben la producción de mediadores inflamatorios por leucocitos implicados en el desarrollo de la esclerosis múltiple, de modo que estos presentan acciones terapéuticas y/o profilácticas contra la esclerosis múltiple.

Ejemplo 88

10 Efecto inhibitorio de los compuestos contra el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental en el ratón

Este procedimiento se llevó a cabo de acuerdo con la bibliografía "Int. Immunol., 9, 1243-1251 (1997)".

15 Se mezcló una solución de PBS que contenía 2 mg/ml de péptido sintético parcial (PLP139-151) de proteína de proteolípido con una cantidad igual de adyuvante completo de Freund, y la mezcla resultante se inoculó por vía intracutánea en ambas regiones laterales de ratones hembra de 7 semanas SJL (Charles River Laboratories Japón) en una cantidad total de 0,1 ml (0,05 ml por lado). Los compuestos descritos en el Ejemplo 77, Ejemplo 78, Ejemplo 80, Ejemplo 81, Ejemplo 83 y Ejemplo 84 se administraron por vía oral en una dosis de 50 mg/kg cada día desde el día antes de la inoculación, y se valoraron los síntomas neurológicos (0: normal, 1: arrastra la cola o debilidad de la pata inferior, 2: arrastra la cola y debilidad de la pata inferior, 3: parálisis parcial de la pata inferior, 4: parálisis total de la pata inferior, 5: estado moribundo) en los Días 11, 12 o 14. La valoración se llevó a cabo usando el procedimiento descrito en Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, Inc).

20 La valoración de los síntomas neurológicos en ratones ascendió a 1,0 a 2,1 mediante la inoculación de PLP139-151. Por otro lado, el aumento en la valoración de los síntomas neurológicos se redujo de forma notable cuando se administró por vía oral el compuesto de ensayo. La tasa de reducción por cada compuesto fue como sigue: el compuesto descrito en el Ejemplo 77, 40%; el compuesto descrito en el Ejemplo 78, 60%; el compuesto descrito en el Ejemplo 80, 60%; el compuesto descrito en el Ejemplo 81, 68%; el compuesto descrito en el Ejemplo 83, 70%; y el compuesto descrito en el Ejemplo 84, 67%.

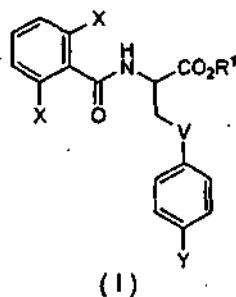
25 Como resulta evidente a partir de los resultados, los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención tienen un efecto inhibitorio notable contra los síntomas neurológicos de la esclerosis múltiple cuando se administran por vía oral.

30 Disponibilidad industrial

Los derivados de glicina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como agente terapéutico o profiláctico para la esclerosis múltiple.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I) para uso en la profilaxis o en el tratamiento de la esclerosis múltiple

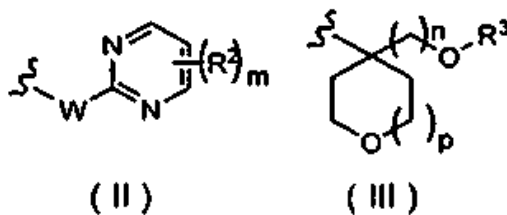


5 [en la que

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

las X representan de forma independiente flúor, cloro, bromo, yodo o alquilo C₁-C₃; V representa -CH=CH- o -C≡C-;

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



10 (en las que

R² representa alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₃;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

m representa un número entero de 0 a 3;

n representa 0 o 1;

15 p representa un número entero de 0 a 2;

W representa -O- o -N(R⁴)-

(donde

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₃-C₆, fenilo, bencilo, bencilo sustituido con uno o dos R⁵, tetrahidropiraniilo, -(CH₂)_q-O-CH₃, piridilmetilo, -(CH₂)_q-CN, cicloalquil C₄-C₇-metilo o tiazol-4-ilmetilo;

20 R⁵ representa hidroxilo o alcoxi C₁-C₃; y

q representa un número entero de 1 a 3))

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la Fórmula (I),

25 V es -CH=CH-;

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 uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que en la Fórmula (I),

R¹ es hidrógeno;

5 cuando Y está representado por la Fórmula (II), W es -N(R⁴)- y R⁴ es alquilo C₁-C₃, cianoetilo, tetrahidropiraniilo o fenilo; y

cuando Y está representado por la Fórmula (III), n es 0 y R³ es alquilo C₁-C₃.

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que en la Fórmula (I),

10 las X son independientemente cloro o metilo;

V es trans -CH=CH-;

cuando Y está representado por la Fórmula (II), W es -N(R⁴)- y R⁴ es metilo o isopropilo; y

cuando Y está representado por la Fórmula (III), R³ es metilo.

15 5. Un uso del compuesto de la 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 esclerosis múltiple.