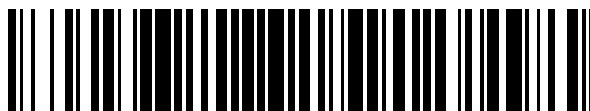


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 281**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/47** (2006.01)  
**C07D 309/10** (2006.01)  
**C07D 309/12** (2006.01)  
**C07D 239/42** (2006.01)  
**C07D 313/04** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05820176 .5**  
96 Fecha de presentación: **22.12.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1840121**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Derivado de glicina y uso del mismo**

30 Prioridad:  
**24.12.2004 JP 2004372880**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.11.2012**

73 Titular/es:  
**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)**  
**1-1, NIHONBASHI-MUROMACHI 2-CHOME CHUO-**  
**KU**  
**TOKYO 103-8666, JP**

72 Inventor/es:  
**HIRANO, NORIYUKI;**  
**INOUE, HIDEKI;**  
**NAGAHAWA, TAKASHI;**  
**OHYAMA, TOMOFUMI;**  
**KAINO, MIE;**  
**HAYASHI, KENICHI;**  
**HARA, SUNAO y**  
**SUZUKI, RYUTARO**

74 Agente/Representante:  
**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

ES 2 390 281 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivado de glicina y uso del mismo.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de glicina y su uso médico, particularmente un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria del intestino.

10 Técnica antecedente

La enfermedad inflamatoria del intestino es el nombre colectivo de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica no específica en la que en la que el daño de la mucosa en el intestino grueso asciende de forma difusa y continua desde el recto. Por otro lado, en la enfermedad de Crohn, se observa inflamación en diversos sitios del tracto gastrointestinal, y se observan afecciones transmurales, tales como ulcera profunda y perforación. Aunque no se conoce la patogénesis de estas enfermedades, se suponen diversas causas, tales como infecciones, factores ambientales, problemas médicos psicosomáticos, herencia y anomalía inmune, y generalmente se cree que las enfermedades son enfermedades por múltiples causas causadas por estar entrelazadas de manera compleja con los factores que se han descrito anteriormente.

20 Los síntomas principales de la colitis ulcerosa son heces mucosas y sangrientas, dolor abdominal y diarrea, y se observan anemia y taquicardia dependiendo del grado de sangrado. En algunos casos también se observan inapetencia, pérdida de peso, malestar general y fatiga fácil. Las complicaciones en el tracto intestinal incluyen hemorragia masiva, perforación, megacolon tóxico y la aparición de cáncer de colon. Las complicaciones en órganos distintos del tracto intestinal incluyen enfermedades de la piel, tales como eritema nodoso y pioderma, enfermedades oftálmicas, tales como conjuntivitis e iridociclitis y estomatitis, y rara vez se observa colangitis esclerosante primaria.

30 Los síntomas más frecuentes de la enfermedad de Crohn son diarrea y dolor abdominal. Además, con frecuencia se observan fiebre, melena, pérdida de peso debido a la alteración de la absorción, malestar general, dolor anal y anemia. Las complicaciones en el tracto intestinal incluyen constricción, fístula y adherencia. Las complicaciones en órganos distintos del tracto intestinal incluyen enfermedades de la piel, tales como pioderma necrotizante y eritema nodoso, enfermedad degenerativa de las articulaciones, estomatitis, colangitis y hígado graso. La enfermedad de Crohn se clasifica del tipo de intestino delgado, de intestino delgado y grueso y de intestino grueso.

35 El pico de aparición de enfermedad inflamatoria del intestino es a los veinte años, y es fácil que se repita su reaparición y remisión, por lo que con frecuencia, la CDV es seriamente alterada. Además, ya que el número de pacientes está aumentando debido a los recientes cambios en los factores ambientales, tales como el cambio en dieta diaria, la importancia de la terapia de la enfermedad inflamatoria del intestino está en aumento año tras año.

40 La terapia para la enfermedad inflamatoria del intestino se realiza por medio de farmacoterapia, aféresis o tratamiento quirúrgico. La farmacoterapia incluye la terapia de inducción de la remisión en la que los síntomas se alivian y la remisión se induce rápidamente, y la terapia profiláctica de mantenimiento de la remisión, en la que el periodo de remisión se prolonga. En la inducción de la remisión, en los casos en los que los síntomas son leves o moderados, la terapia se basa en la administración oral de salazosulfapiridina o ácido 5-aminosalicílico. Estos fármacos también se usan para la terapia profiláctica de mantenimiento de la remisión. Si los efectos de los fármacos son insuficientes o los síntomas son más graves, se usan esteroides adrenocorticales o fármacos inmunosupresores.

50 La terapia para la enfermedad de Crohn se realiza principalmente por medio de terapia nutricional, farmacoterapia o tratamiento quirúrgico. La farmacoterapia se basa en la preparación de ácido 5-aminosalicílico, y se usan esteroides adrenocorticales o fármacos inmunosupresores dependiendo de los síntomas.

55 Recientemente, se ha demostrado que las citocinas locales participan en gran medida en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria del intestino, y se están realizando estudios sobre los fármacos dirigidos a las citocinas. La terapia de anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  dirigida a TNF- $\alpha$ , que es una citocina clave de la enfermedad de Crohn, se usa en la actualidad para la mejora de la lesión o para la reducción de la cantidad de esteroides.

60 Sin embargo, los agentes terapéuticos conocidos para la enfermedad inflamatoria del intestino no satisfacen lo suficiente las necesidades de los usuarios con respecto al propósito, tal como la mejora de los síntomas o la reducción de los efectos secundarios.

Se sabe que los leucocitos participan en gran medida en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria del intestino. En

los últimos años, se están realizando varios ensayos para inhibir el desarrollo de la enfermedad usando anticuerpos monoclonales, compuestos antisentido o de bajo peso molecular que inhiben la activación o la hiperfunción de los leucocitos, o que inhiben la sustancia proinflamatoria producida por los leucocitos. Los ejemplos de moléculas diana incluyen CD4 que es una molécula de superficie expresada en los leucocitos, moléculas de adhesión, moléculas reguladoras de la activación de linfocitos T (CD40L, CD28 y CTLA-4), señales de fosforilación de leucocitos, factores de transcripción, diversos mediadores químicos inflamatorios, tales como citocinas inflamatorias y LTB<sub>4</sub>, oxígeno activo y diversas enzimas (PDEIV, lipoxigenasa y similares). Los efectos terapéuticos de la inhibición de estas moléculas en la enfermedad inflamatoria del intestino se han demostrado usando anticuerpos monoclonales o inhibidores de bajo peso molecular en estudios clínicos con seres humanos o en modelos animales experimentales (véase, por ejemplo, Bibliografía no relacionada con patentes 1, Bibliografía no relacionada con patentes 2 y Bibliografía no relacionada con patentes 3).

En los tejidos de la lesión en la enfermedad inflamatoria del intestino, se observa una prominente infiltración de leucocitos. Es ampliamente reconocido que la infiltración se debe a los leucocitos que circulan normalmente en la sangre que penetran la pared vascular, dando como resultado la acumulación de los leucocitos en los tejidos de la lesión. Se ha demostrado que la infiltración de los leucocitos a través del endotelio vascular está causada por la interacción entre las integrinas en los leucocitos y las moléculas de adhesión que pertenecen a la familia de la inmunoglobulina, tales como ICAM-1 y VCAM-1 en las células endoteliales vasculares.

La molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1: CD54) es una molécula de adhesión que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, y existe principalmente en el endotelio vascular. ICAM-1 se une al antígeno-1 asociado con la función de los linfocitos (LFA-1: integrina  $\alpha$ L $\beta$ 2, CD 11 a/CD 18) y Mac-1 (integrina  $\alpha$ M $\beta$ 2, CD 11b/CD18) en los leucocitos, y está implicada en la extravasación de las células inflamatorias (véase, por ejemplo, Bibliografía no relacionada con patentes 4). La existencia de la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) también se ha confirmado en los tejidos de la mucosa intestinal (véase, por ejemplo, Bibliografía no relacionada con patentes 5), y la molécula está implicada en la extravasación de los leucocitos uniéndose a un antígeno-4 de activación muy tardía (VLA-4: integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 1) (véase, por ejemplo, Bibliografía no relacionada con patentes 6). Además, como molécula de adhesión específica de las células endoteliales en tejidos linfoides asociados al intestino, se conoce la molécula de adhesión celular de adhesina mucosal-1 (MAdCAM-1). La MAdCAM-1 se une a la molécula de adhesión de HEV de las placas de Peyer de linfocitos-1 (LPAM-1: integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 7), y tiene una función importante en la inmunidad del intestino (véase, por ejemplo, Bibliografía no relacionada con patentes 7 y Bibliografía no relacionada con patentes 8). Además, se sabe que la integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 se une a VCAM-1 similar a la integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 (véase, por ejemplo, Bibliografía no relacionada con patentes 9). Los efectos terapéuticos en la enfermedad inflamatoria del intestino inhibiendo la unión entre las moléculas de adhesión y sus receptores de integrina se han demostrado usando antisentidos contra ICAM-1 o anticuerpos monoclonales contra integrina 4 en estudios clínicos en seres humanos (véase, por ejemplo, Bibliografía no relacionada con patentes 10) o en modelos animales experimentales (véase, por ejemplo, Bibliografía no relacionada con patentes 11, Bibliografía no relacionada con patentes 12 y Bibliografía no relacionada con patentes 13).

Al igual que para la tecnología relacionada con la presente invención, un agente terapéutico para la enfermedad inflamatoria del intestino, que tiene el mecanismo que se ha descrito anteriormente, se desvela en la Bibliografía de patente 1. Sin embargo, en la publicación, los compuestos que tienen la estructura reivindicada en la presente invención no se describen. El uso de los compuestos que tienen la estructura reivindicada en la presente invención como inhibidor de la resorción ósea, se describe en la Bibliografía de patente 2. Sin embargo, los compuestos que tienen la estructura reivindicada en la presente invención no se describen concretamente en la misma en absoluto.

Además, la Bibliografía de patente 3 desvela derivados de fenilalanina que tienen una actividad antagonista contra integrina  $\alpha$ 4, para el tratamiento de diversas enfermedades, tales como enfermedades inflamatorias del intestino.

Bibliografía de patente 1: documento WO 99/26923  
 Bibliografía de patente 2: documento WO 95/32710  
 Bibliografía no relacionada con patentes 1: Rev. Gastroenterol Disord., 4, 66 (2004)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 2: Arch. Pharmacol. Res., 22, 354 (1999)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 3: Trends. Pharmacol. Sci. 25, 430, (2004)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 4: Annu Rev Immunol., 11, 767 (1993)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 5: Gut., 36, 724 (1995)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 6: Res. Immunol., 144, 723 (1993)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 7: Adv. Immunol., 72, 325 (1999)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 8: Am. J. Phathol., 151, 97 (1997)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 9: J. Immunol., 151, 2471 (1993)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 10: Inflammatory Bowel Disease, 8, 291 (2002)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 11: J. Clin. Invest., 92, 372 (1993)

Bibliografía no relacionada con patentes 12: J. Immunol., 151, 4790 (1993)  
 Bibliografía no relacionada con patentes 13: Gastroenterology, 111, 1373 (1996)

Divulgación de la invención

5

Problemas que la invención intenta resolver

En vista del hecho de que se requiere el desarrollo de un compuesto útil como producto farmacéutico para la terapia y profilaxis de una enfermedad inflamatoria del intestino, un objeto de la presente invención es proporcionar un producto farmacéutico que tenga excelentes efectos terapéuticos y profilácticos para una enfermedad inflamatoria del intestino, que tenga una excelente absorción cuando se administre por vía oral, y una excelente estabilidad *in vivo*.

10

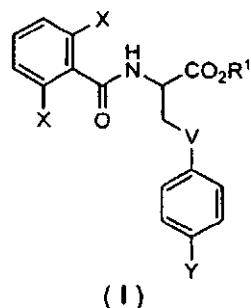
Medios para resolver el problema

15

Los presentes inventores trabajaron intensamente para descubrir que los derivados de glicina representados por la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son eficaces para la terapia de una enfermedad inflamatoria del intestino, y muestran una excelente absorción cuando se administran por vía oral y una excelente estabilidad *in vivo*, para completar la presente invención.

20

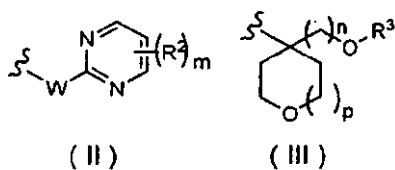
Es decir, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



[en la que

25

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;  
 X independientemente representan flúor, cloro, bromo, yodo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 V representa -CH=CH- o -C≡C-;  
 Y representa Fórmula (II) o la Fórmula (III):



30

(en las que  
 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;  
 m representa un número entero de 0 a 3;  
 n representa un número entero de 0 ó 1;  
 p representa un número entero de 0 a 2;  
 W representa -O- o -N(R<sup>4</sup>)-

35

(en la que

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, bencilo sustituido con uno o dos R<sup>5</sup>, tetrahidropirano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-CH<sub>3</sub>, piridilmetilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN, cicloalquilmetilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o tiazol-4-ilmetilo;  
 R<sup>5</sup> representa hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y  
 q representa un número entero de 1 a 3))  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

La presente invención también proporciona un producto farmacéutico, especialmente, un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad inflamatoria del intestino, que comprende el compuesto que se ha descrito

45

anteriormente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

#### Efectos de la invención

5 Los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto terapéutico y profiláctico para una enfermedad inflamatoria del intestino. Además, tienen una absorción excelente cuando se administran por vía oral o una excelente estabilidad *in vivo* en comparación con los compuestos convencionales. Es decir, los compuestos pueden administrarse por vía oral, y los excelentes efectos terapéuticos o profilácticos pueden mantenerse durante un mayor periodo de tiempo.

10 Mejor modo de realización de la invención

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

15 El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno que tiene un sustituyente alquilo.

Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

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

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono monocíclico saturado. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilmetilo" incluye un grupo metilo que tiene un sustituyente cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilmetilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

25 Entre los compuestos representados por la Fórmula (I) que se ha descrito anteriormente, los modos preferidos son como se indican a continuación:

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

Como "V", se prefiere  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , y se prefiere especialmente la forma *trans*  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

Como "R<sup>1</sup>", se prefieren hidrógeno, metilo o *tert*-butilo, y se prefiere especialmente hidrógeno.

30 Entre las estructuras "Y" representadas por la Fórmula (II) o (III) que se han descrito anteriormente:

Como "W", se prefiere  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ .

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

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

35 Como "R<sup>4n</sup>", se prefieren alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o isopropilo), cianoetilo, tetrahidropiranilo 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.

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

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

Especialmente,

45 (1) los compuestos representados por la Fórmula (I), en la que

V es  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

cuando Y se representa por la Fórmula (II), m es 0;

50 cuando Y se representa por la Fórmula (III), p es 1;

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

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

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

cuando Y se representa por la Fórmula (II), W es  $-\text{N}(\text{R}^4)-$  y R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cianoetilo, tetrahidropiranilo o fenilo;

55 cuando Y se representa por la Fórmula (III), n es 0 y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y son más preferidas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Entre estos,

(3) los compuestos representados por la Fórmula (I), en la que

X son independientemente cloro o metilo;

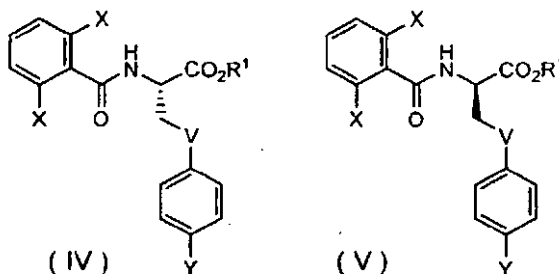
60 V es la forma *trans*  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

cuando Y se representa por la Fórmula (II), W es  $-\text{N}(\text{R}^4)-$  y R<sup>4</sup> es metilo o isopropilo;

cuando Y se representa por la Fórmula (III), R<sup>3</sup> es metilo, y son más preferidas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por las Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención incluyen, para un grupo o grupos ácidos, tales como un grupo carboxílico en la fórmula (I), sal de amonio; sales de metales alcalinos, tales como sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; sales de aluminio; sales de cinc; sales de aminas orgánicas, tales como trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina y dicitclohexilamina; y sales de aminoácidos básicos, tales como arginina y lisina. En casos en los que exista uno o más grupos básicos en la fórmula, los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen, para el grupo o los grupos básicos, 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 canforsulfónico.

15 La estructura representada por la Fórmula (I) incluye isómeros ópticos representados por la Fórmula (IV) y (V) alrededor del átomo de carbono asimétrico, la presente invención incluye estos isómeros y mezclas de los mismos. Además, en la estructura representada por la Fórmula (I), en casos en los que Y tiene un átomo de carbono asimétrico, la presente invención incluye los isómeros en base al átomo de carbono asimétrico y mezclas de los mismos.



20 Entre los compuestos de la presente invención, los compuestos preferidos incluyen los representados por la Fórmula (Ia) o (Ib). Los ejemplos específicos de los compuestos representados por la Fórmula (Ia) o (Ib) se muestran en las Tablas 1 a 5.

Tabla 1

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

Tabla 2

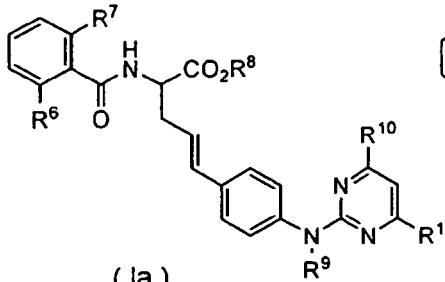
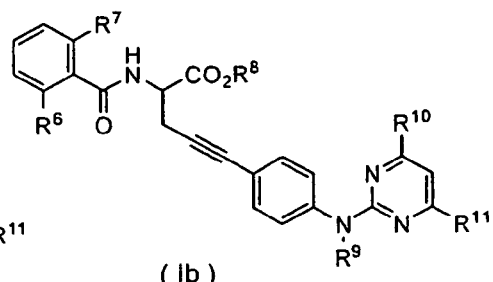
 ( la )		 ( lb )			
R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Cl	-Cl	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Me	-Me	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-(CH <sub>2</sub> )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

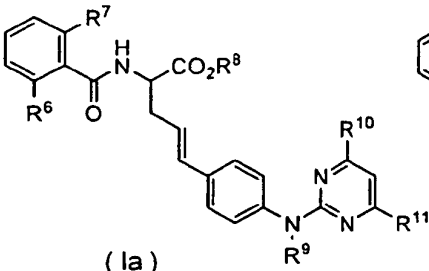
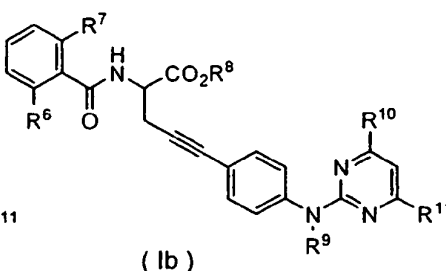
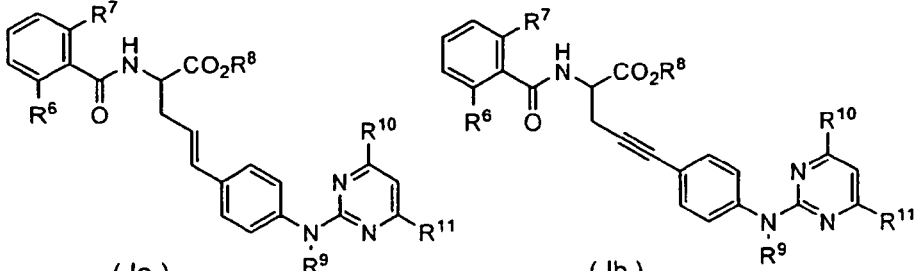
 ( Ia )		 ( Ib )			
R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
-Cl	-Cl	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-H
-Me	-Me	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	- <sup>n</sup> Pr	-H	-Me
-Me	-Me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

Tabla 4



( la ) ( lb )

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

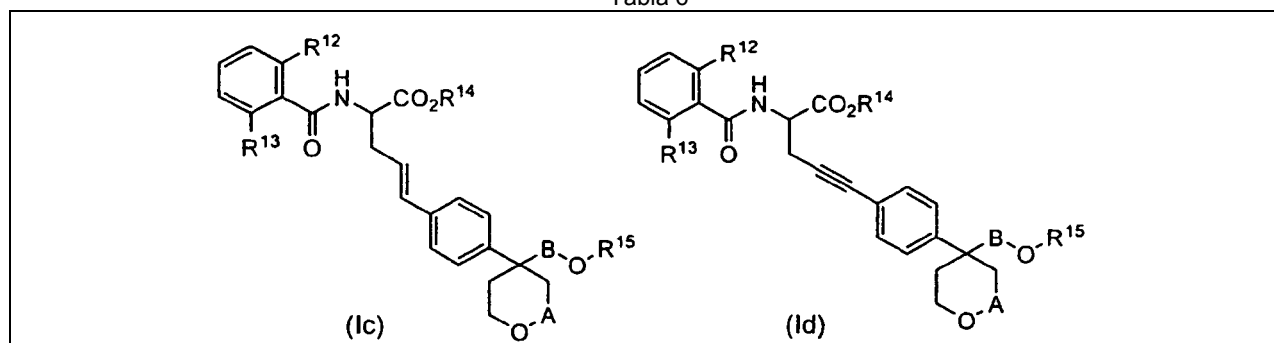
Tabla 5

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

5 [El símbolo "<sup>t</sup>Bu" mostrado en las Tablas 4 y 5 representa un grupo terc-butilo; el símbolo "<sup>n</sup>Pr" mostrado en las Tablas 1, 3 y 4 representa propilo normal; y el símbolo "<sup>i</sup>Pr" mostrado en las Tablas 1, 3 y 4 representa isopropilo. Los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 5 incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos].

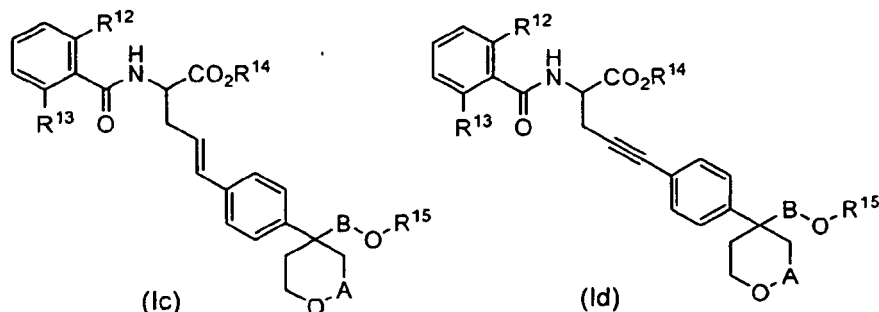
10 Entre los compuestos la presente invención, los compuestos preferidos también incluyen los representados por la Fórmula (Ic) o (Id). Los ejemplos específicos de los compuestos representados por la Fórmula (Ic) o (Id) se muestran en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6



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

Tabla 7

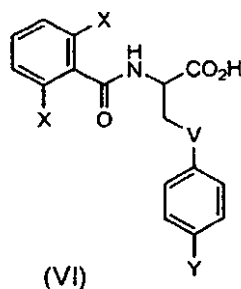


R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	A	B
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub>	enlace
-Me	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	enlace
-Cl	-Me	-Me	-Et	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>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

5 [El símbolo "<sup>t</sup>Bu" que se muestra en la Tabla 7 representa un grupo terc-butilo. Los compuestos mostrados en las Tablas 6 y 7 incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos].

Los compuestos representados por la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse mediante las siguientes etapas:

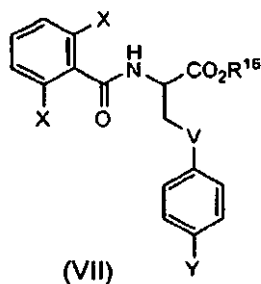
10 La conversión de los compuestos representados por la siguiente Fórmula (VI) :



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

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

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



15 [en la que  $\text{R}^{16}$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , y los demás símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente]

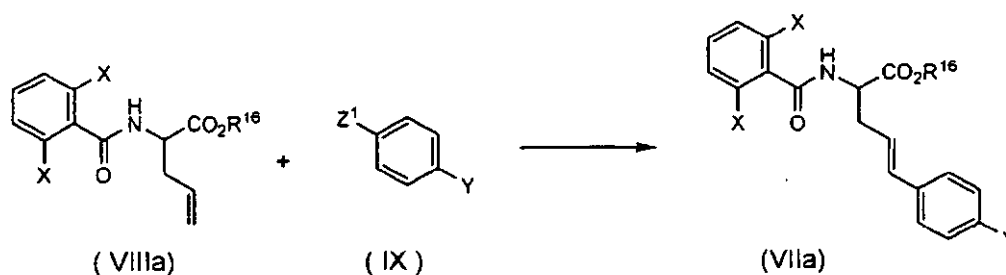
en un grupo carboxilo.

20 La conversión del grupo carboxilo esterificado  $\text{CO}_2\text{R}^{16}$  en un grupo carboxilo puede conseguirse mediante 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 un tratamiento ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético). La cantidad de la base es normalmente de 0,9 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,9 a 10,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VII). La cantidad del ácido es normalmente 1,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VII) para dar una cantidad en exceso usada como disolvente, preferiblemente de 1,0 a 100 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VII).

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

40 Los compuestos de Fórmula (VII) pueden sintetizarse por el siguiente procedimiento (Procedimiento A o Procedimiento B) dependiendo de la estructura "V" de los mismos:

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



5 [en la que Z<sup>1</sup> representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y los demás símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente]

Los compuestos de Fórmula (VIIa) pueden sintetizarse acoplado un compuesto de Fórmula (VIIIa) con un compuesto de Fórmula (IX).

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

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

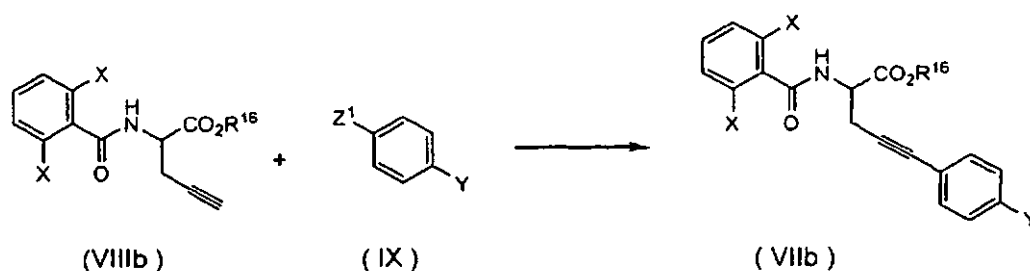
20 Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio, y dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio. Entre estos, se usa preferiblemente acetato de paladio, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio o bis(dibencilidenoacetona)paladio. La cantidad del catalizador de paladio usada es de 0,001 a 1 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIa).

25 Los ejemplos de la 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 usan preferiblemente carbonato potásico o fosfato potásico. La cantidad de la base usada es de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 4 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIa).

30 Los ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina, tributilfosfina, trietilfosfina, tri-terc-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfino)difenilo y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno. Entre estos, se usan preferiblemente tributilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina o 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno. La cantidad de ligando de fosfina usada es de 0,001 a 1 equivalente, preferiblemente de 0,01 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIa).

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

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



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

Los compuestos de Fórmula (VIIb) pueden sintetizarse mediante la reacción de acoplamiento entre un compuesto de Fórmula (VIIIb) y un compuesto de Fórmula (IX). La reacción de acoplamiento se realiza en presencia de un catalizador de paladio, una base, y un disolvente de cobre, en presencia o ausencia 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, preferiblemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb).

15 Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio, y dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio. Entre estos, se usan preferiblemente *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio. La cantidad del catalizador de paladio usada es de 0,001 a 1 equivalentes, preferiblemente de 0,005 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb).

20 Los 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 preferiblemente dietilamina, trietilamina, diisopropilamina o diisopropiletilamina. La cantidad de la base usada es 1 equivalente con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb) hasta una cantidad en exceso usada como disolvente, preferiblemente 4 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb) para una cantidad en exceso.

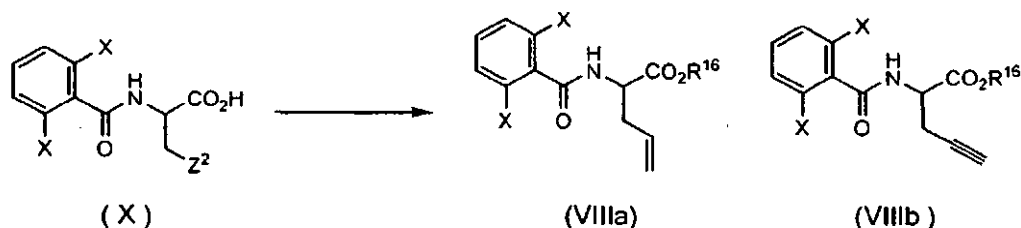
Los ejemplos del catalizador de cobre incluyen polvo de cobre, yoduro de cobre y bromuro de cobre, y se usa preferiblemente yoduro de cobre. El catalizador de cobre se usa en una cantidad de 0,001 a 0,5 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 0,4 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb).

35 Los ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina, *tetraquis*(trifenil)fosfina, tributilfosfina, trietilfosfina, tri-terc-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfino)difenilo y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno. Preferiblemente, no se usa un ligando de fosfina, o se usa preferiblemente tris(2-metilfenil)fosfina o *tetraquis*(trifenil)fosfina. Cuando se usa el ligando de fosfina, la cantidad del mismo es de 0,001 a 0,5 equivalentes, preferiblemente de 0,005 a 0,4 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (VIIIb).

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

50 Los compuestos de Fórmula (VIIIa) y los compuestos de Fórmula (VIIIb) pueden sintetizarse mediante el siguiente procedimiento:





[en el que  $Z^2$  representa  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  o  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ , y los demás símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente]

5 Los compuestos de Fórmula (VIIIa) y los compuestos de Fórmula (VIIIb) pueden sintetizarse mediante los siguientes procedimientos (Procedimiento C, Procedimiento D y Procedimiento E):

10 Procedimiento C:

Los compuestos pueden sintetizarse mediante la condensación de un compuesto de Fórmula (X) con  $\text{R}^{16}\text{-OH}$  (en la que  $\text{R}^{16}$  representa el mismo significado que se ha descrito anteriormente). La reacción de condensación puede realizarse en presencia de un agente de condensación, en presencia o ausencia de una base, en un disolvente apropiado. Los ejemplos del agente de condensación incluyen dicitohexilcarbodiimida, reactivo BOP y EDC. Preferiblemente, se usa EDC o reactivo BOP. En casos en los que la base existe, los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiltilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y N-metilfolina. Preferiblemente, se usa trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiltilamina. La cantidad de  $\text{R}^{16}\text{-OH}$  usada es de 1,0 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (X). El agente de condensación se usa en una cantidad de 1,0 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (X).

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

30 Procedimiento D:

Los compuestos pueden sintetizarse mediante la condensación de un derivado reactivo de un compuesto de Fórmula (X) con  $\text{R}^{16}\text{-OH}$  (en la que  $\text{R}^{16}$  representa el mismo significado que se ha descrito anteriormente) en presencia de una base. Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto de Fórmula (X) son haluros de ácido (tal como cloruro de ácido). Los ejemplos de la base incluyen bases de aminas orgánicas, tales como trietilamina, piridina y diisopropiltilamina; y bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico. Preferiblemente, se usa trietilamina, piridina o diisopropiltilamina. La cantidad de  $\text{R}^{16}\text{-OH}$  es de 1,0 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (X). La base se usa en una cantidad de 1,0 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (X).

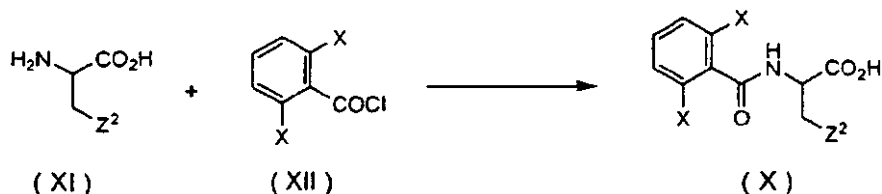
Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos, tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y disolventes aromáticos, tales como benceno y tolueno. Preferiblemente,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

45 Procedimiento E:

50 En casos en los que  $\text{R}^{16}$  es metilo o etilo, los compuestos pueden sintetizarse 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 1,0 equivalente con respecto al compuesto de Fórmula (X) para dar una cantidad en exceso usada como disolvente, y es preferiblemente 10 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (X) para dar una cantidad en exceso

usada como disolvente. La cantidad de cloruro de tionilo usada es normalmente 1 equivalente para dar una cantidad en exceso usada como disolvente. Se cree que la temperatura de la reacción es de -50 °C a 60 °C, y es preferiblemente de -20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de la reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionado un tiempo de reacción de entre aproximadamente 1 minuto y 60 horas.

Los compuestos de Fórmula (X) pueden sintetizarse mediante el siguiente procedimiento:



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

Los compuestos pueden sintetizarse mediante la condensación de un compuesto de Fórmula (XI) con un compuesto de Fórmula (XII) en presencia de una base en un disolvente apropiado. Los compuestos de las Fórmulas (XI) y (XII) son materiales normalmente disponibles. El compuesto de Fórmula (XII) se usa en una cantidad de 1,0 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XI).

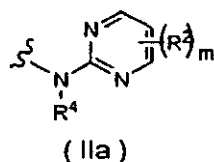
Los ejemplos de la base incluyen bases de aminas orgánicas, tales como trietilamina, piridina y diisopropiletilamina; y bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico. Preferiblemente, se usa trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, hidróxido sódico o hidróxido potásico. La base se usa en una cantidad de 1,0 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 50 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XI).

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

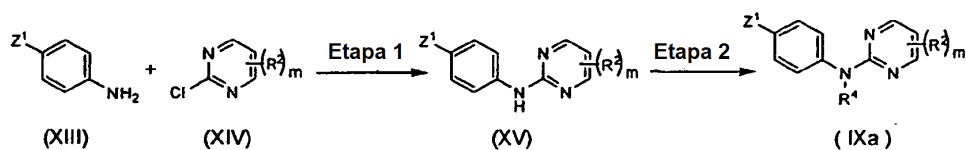
Los compuestos de Fórmula (IX) pueden sintetizarse mediante el siguiente procedimiento (Procedimiento F a Procedimiento H) dependiendo de la estructura de "Y" (Y tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) en la Fórmula (IX):

Procedimiento F:

En casos en los que Y se representa por la siguiente Fórmula (IIa):



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



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

#### 5 Etapa 1:

Los compuestos de Fórmula (XV) pueden sintetizarse mediante condensación de un compuesto de Fórmula (XIII) y un compuesto de Fórmula (XIV) en presencia de un ácido en un disolvente apropiado. Los ejemplos del ácido incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido canfor sulfónico. Preferiblemente, se usa ácido acético. Los compuestos de Fórmula (XIII) están normalmente disponibles y los compuestos de Fórmula (XIV) están normalmente disponibles o pueden sintetizarse mediante un procedimiento conocido. La cantidad del compuesto de Fórmula (XIV) es de 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XIII). El ácido se usa en una cantidad de 1,0 equivalente para dar una cantidad en exceso usada como disolvente, preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 20 equivalentes.

Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos, tales como DMF y DMSO. Preferiblemente, se usa DME o dioxano. Se cree que la temperatura de la reacción es de 0 °C a 160 °C, y es preferiblemente de 40 °C a 100 °C. El tiempo de reacción puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de la reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionado un tiempo de reacción de entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

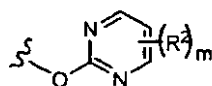
#### 25 Etapa 2:

Los compuestos de Fórmula (IXa) pueden sintetizarse añadiendo una base a un compuesto de Fórmula (XV) en un disolvente apropiado y añadiendo adicionalmente R<sup>4</sup>-Z<sup>1</sup> (en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente) para realizar la condensación.

Los 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. Preferiblemente, se usa hidruro sódico. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos, tales como DMF y DMSO. Preferiblemente, se usa DMF o THF. Se cree que la temperatura de la reacción es de -78 °C a 160 °C, y es preferiblemente de -20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de la reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionado un tiempo de reacción de entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

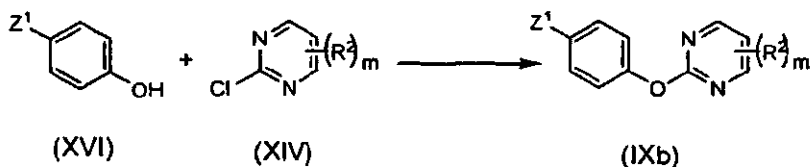
#### 40 Procedimiento G:

En casos en los que Y se representa por la siguiente Fórmula (IIb):



#### 45

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

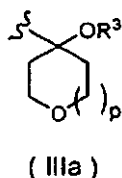


[en el que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente]

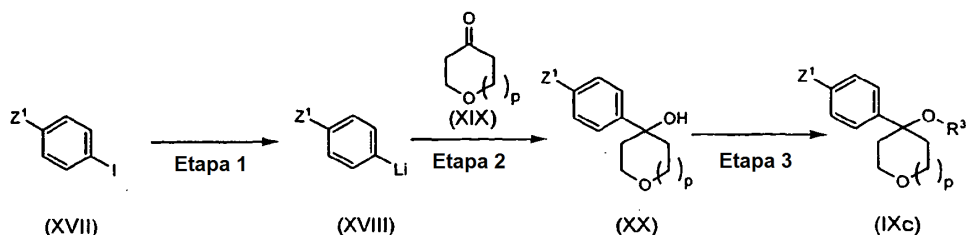
- 5 Los compuestos pueden sintetizarse mediante la condensación de un compuesto de Fórmula (XVI) y un compuesto de Fórmula (XIV) en presencia de una base en un disolvente apropiado. Los compuestos de Fórmula (XVI) son materiales normalmente disponibles. La cantidad del compuesto de Fórmula (XIV) usada es de 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XVI).
- 10 Los 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. Preferiblemente, se usa carbonato potásico o carbonato sódico. La cantidad de la base usada es de 1,0 a 50 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XVI).
- 15 Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos, tales como DMF y DMSO. Preferiblemente, se usa DMF. Se cree que la temperatura de la reacción es de 0 °C a 200 °C, y es preferiblemente de 20 °C a 140 °C. El tiempo de reacción puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de la reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionado un tiempo de reacción de entre aproximadamente 30 minutos y 30 horas.
- 20

Procedimiento H:

- 25 En casos en los que Y se representa por la siguiente Fórmula (IIIa):



- 30 [en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente] los compuestos de Fórmula (IX) pueden sintetizarse mediante el siguiente procedimiento:



- 35 [en el que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente]

Etapas 1 y 2:

- 40 Mediante la litiación de un compuesto de Fórmula (XVII) en un disolvente apropiado, se obtiene un compuesto de Fórmula (XVIII). Haciendo reaccionar posteriormente este compuesto sin aislamiento con un compuesto de Fórmula (XIX), se obtiene un compuesto de Fórmula (XX). Los compuestos de Fórmula (XVII) son materiales normalmente disponibles. Los ejemplos del agente de litiación incluyen litio, n-butil litio, sec-butil litio y terc-butil litio. Preferiblemente, se usa n-butil litio. La cantidad del agente de litiación usada es de 1,0 a 4,0 equivalentes,

preferiblemente de 1,0 a 2,2 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XVII). Los compuestos de Fórmula (XIX) son materiales normalmente disponibles. La cantidad del compuesto de Fórmula (XIX) usada es de 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de Fórmula (XVII).

5 Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como éter, dioxano y THF, y preferiblemente, se usa THF. Se cree que la temperatura de la reacción en la Etapa 1 es de -100 °C a 0 °C, y es preferiblemente de -78 °C a 0 °C. Se cree que la temperatura de la reacción en la Etapa 2 es de -100 °C a 40 °C, y es preferiblemente de -78 °C a 40 °C. El tiempo de reacción puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de la reacción, y en la Etapa 1, normalmente es apropiado de aproximadamente 5 minutos a 2 horas, y  
10 en la Etapa 2, se obtienen habitualmente resultados satisfactorios seleccionado un tiempo de reacción entre aproximadamente 5 minutos y 24 horas.

### Etapa 3

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

20 Los 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. Preferiblemente, se usa hidruro sódico. La cantidad de la base usada es de 1,0 a 50 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 20 equivalentes con  
25 respecto al compuesto de Fórmula (XX).

Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos, tales como DMF y DMSO. Preferiblemente, se usa DMF o THF. Se cree que la temperatura de la reacción es de -78 °C a 100 °C, y es preferiblemente de -20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de la reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionado un tiempo de reacción de entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

35 El tratamiento y la purificación de cada etapa en la síntesis de los compuestos representados por la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede realizarse mediante un procedimiento ordinario. Es decir, como tratamiento, pueden emplearse extracción de separación, filtración o similares. Como purificación, pueden emplearse cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, recristalización, reprecipitación, destilación o similares.

40 Los compuestos de la presente invención son compuestos novedosos que tienen una estructura de glicina sustituida con un grupo alilo o un grupo propargilo, una subestructura representada por la Fórmula (11) o (III), y la estructura benzoilo 2,6-di-sustituida que se muestra en la Fórmula (I). Los compuestos de la presente invención tienen excelentes efectos terapéuticos y profilácticos frente a una enfermedad inflamatoria del intestino, excelente absorción en el tracto gastrointestinal, y excelente estabilidad metabólica. Además, se ha demostrado que  
45 mantienen excelentes efectos durante un largo periodo de tiempo cuando se administran por vía oral.

El excelente efecto de mejora en la enfermedad inflamatoria del intestino puede evaluarse usando modelos animales apropiados. Los ejemplos de los modelos animales apropiados de la enfermedad inflamatoria del intestino incluyen un modelo de ratón inducido por dextrán sulfato sódico (DSS) (véase, por ejemplo Laboratory Investig., 69, 238-249 (1993)), un modelo de ratón SCID transferido a la célula CD45RB<sup>hi</sup> (véase, por ejemplo, Immunity, 1, 553-562 (1994)) y un ratón con genes inactivados (knock out) IL-10 (véase, por ejemplo, Cell, 75, 203-205 (1993)), así como un modelo inducido por TNBS y un modelo de colitis espontánea (véase, por ejemplo, J. Gastroenterol., 37, 409-17 (2002)), pero los ejemplos de los modelos animales no se limitan a los mismos.

55 El efecto de mejora de los compuestos en una enfermedad inflamatoria del intestino de acuerdo con la presente invención pueden explicarse por la inhibición de las funciones de los leucocitos (por ejemplo, adhesión y crecimiento de células) y la inhibición de la producción de mediadores inflamatorios (por ejemplo, citocinas y mediadores químicos) por leucocitos. Como leucocitos, se usan neutrófilos, monocitos, linfocitos, que se originan a partir de sangre periférica, o líneas celulares establecidas de los mismos. Para las evaluaciones de las funciones de los leucocitos y los mediadores inflamatorios, se usan los procedimientos descritos en, por ejemplo, Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, Inc), pero los procedimientos de evaluación no se limitan a los mismos.  
60

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como un producto farmacéutico útil para la terapia o profilaxis de una enfermedad inflamatoria del intestino de mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, perro, mono, ganado bovino, ganado ovino, ser humano, y similares). Al usar el compuesto clínicamente, el fármaco puede ser el compuesto libre o una sal del mismo *per se*, o pueden mezclarse apropiadamente uno o más aditivos, tales como un vehículo, un estabilizante, un conservante, un agente tamponante, un solubilizante, un emulsionante, un diluyente y/o un agente isotónico. El fármaco puede producirse mediante un procedimiento convencional usando apropiadamente estos vehículos farmacéuticos. Los ejemplos del modo de administración incluyen preparaciones orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; preparaciones parenterales, tales como inhaladores, soluciones para inyección, supositorios y líquidos; y preparaciones tópicas, tales como pomadas, cremas y parches. Además, también se incluyen preparaciones de liberación sostenida conocidas.

El producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención preferiblemente contiene el ingrediente eficaz que se ha descrito anteriormente en una cantidad del 0,001 al 90% en peso, más preferiblemente del 0,01 al 70% en peso. Aunque la dosis puede seleccionarse dependiendo de los síntomas, la edad, el peso corporal, el sexo, el procedimiento de administración y similares, en el caso de una solución para inyección, se administra una dosis de 0,01 mg a 5 g, y en caso de una preparación oral, se administra una dosis de 0,1 mg a 10 g, en cuanto al ingrediente eficaz, a un adulto por día una vez o dividida en varias veces.

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

Los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con, o usarse junto con otro u otros fármacos para complementar o mejorar el efecto profiláctico o terapéutico, o para reducir la dosis.

Los ejemplos de los fármacos que pueden usarse junto con los compuestos de la presente invención incluyen preparaciones de ácido aminosalicílico (salazopirina, mesalazina y similares) y derivados de los mismos, inhibidores de la prostaglandina sintetasa, esteroides (prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, betametasona, budesonida y similares), inmunosupresores (mercaptopurina, metotrexato, azatiopurina, ciclosporina, tacrolimus y similares), inhibidores de proteasa (ulinastatina y similares), inhibidores de la producción de leucotrienos, antagonistas del receptor de leucotrienos, antagonistas de TNF $\alpha$ , antagonistas de IL-6, inhibidores de moléculas de adhesión, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de elastasa, inhibidores de metaloproteasa, inhibidores de PDE, eliminadores de oxígeno activo, inhibidores de la producción de oxígeno activo, agentes mucoprotectores, agentes de reparación de la mucosa, hormonas adrenocorticotrópicas y antibióticos (metronidazol y similares).

#### Ejemplos

La presente invención se describirá ahora más concretamente por medio de ejemplos de la misma.

#### Abreviaturas:

THF: tetrahidrofurano

DMF: dimetilformamida

Boc: terc-butoxicarbonilo

DMF: dimetilformamida

NMP: N-metilpirrolidona

DME: dimetoxietano

DMSO: dimetilsulfóxido

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

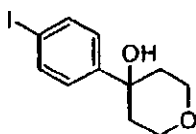
EDC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

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

HOBT: 1-hidroxibenzotriazol

#### Ejemplo de Referencia 1

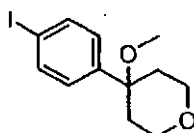
Tetrahydro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol



En una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de n-butil litio (2,59 M, en hexano) (8,76 ml) a una solución de 1,4-diyodobenceno (7,49 g) en THF anhidro (50 ml) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. A la misma se le añadió gota a gota tetrahidro-4H-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 3 horas más a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó en un disolvente mixto de ciclohexano/acetato de etilo para obtener tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (4,12 g).

#### 10 Ejemplo de Referencia 2

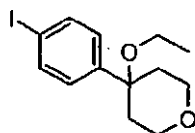
Tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-pirano



15 En una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (2,99 g) en DMF anhidra (10 ml) a una suspensión de hidruro sódico (60% en peso) (432 mg) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. A la solución de reacción se le añadió gota a gota yoduro de metilo (0,92 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8,5 horas. A la misma se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-pirano (2,87 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,90-2,02 (4H, m), 2,97 (3H, s), 3,80-3,88 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz)

#### 25 Ejemplo de Referencia 3

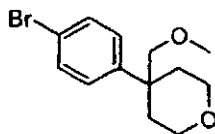
4-Etoxi-tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-pirano



30 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, se hicieron reaccionar tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (302 mg) y yodoetano (0,119 ml) para obtener 4-etoxitetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-pirano (269 mg).

#### Ejemplo de Referencia 4

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



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

40 (2) En una atmósfera de argón, se añadió una solución de éster metílico del ácido 4-(4-bromofenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (472 mg) obtenido en (1) en THF anhidro (8,7 ml) a una solución 1,0 M de hidruro de

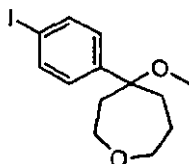
45

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, a la misma se le añadió ácido clorhídrico 1 N (8,7 ml) y la mezcla resultante se extrajo 4 veces con éter dietílico. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró para

5 obtener 4-(4-bromofenil)-tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (405 mg).  
 (3) En una atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (60% en peso) (88 mg) a una solución de 4-(4-bromofenil)-tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (397 mg) obtenido en (2) en DMF anhidra (1,5 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió gota a gota yoduro de metilo (0,13 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la misma se le añadió salmuera saturada y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 4-(4-bromofenil)-tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-pirano (399 mg).

#### 15 Ejemplo de Referencia 5

4-(4-Yodofenil)-4-metoxioxepano

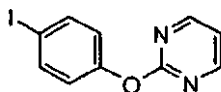


(1) En una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de n-butil litio (1,50 M, en hexano) (0,5 ml) a una solución de 1,4-diiodobenceno (250 mg) en THF anhidro (3 ml) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió oxepan-4-ona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

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

#### 35 Ejemplo de Referencia 6

2-(4-Yodofenoxi)pirimidina

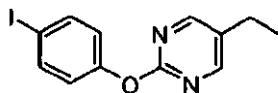


40 En una atmósfera de argón, se añadió carbonato potásico (207 mg) a una solución de 4-yodofenol (220 mg) y 2-cloropirimidina (114 mg) en DMF (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a la misma se le añadió salmuera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



Ejemplo de Referencia 7

## 2-(4-Yodofenoxi)-5-etilpirimidina

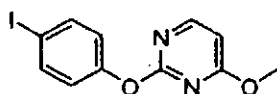


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 6, se hicieron reaccionar 4-yodofenol (220 mg) y 5-etil-2-cloropirimidina (0,121 ml) en presencia de carbonato potásico (415 mg) para obtener 2-(4-yodofenoxi)-5-etilpirimidina (256 mg).

Ejemplo de Referencia 8

10

## 2-(4-Yodofenoxi)-4-metoxipirimidina

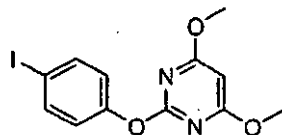


- 15 En una atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (108 mg) a una solución de 4-yodofenol (220 mg) y 2-cloro-4-metoxipirimidina (168 mg) en DMF anhidra (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 125 °C durante 9 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a la misma se le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

20

Ejemplo de Referencia 9

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

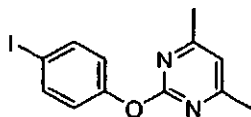


- 25 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 8, se hicieron reaccionar 4-yodofenol (223 mg) y 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (192 mg) usando hidruro sódico para obtener 2-(4-yodofenoxi)-4,6-dimetoxipirimidina (322 mg).

Ejemplo de Referencia 10

30

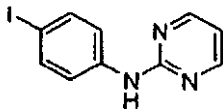
## 2-(4-Yodofenoxi)-4,6-dimetilpirimidina



- 35 (1) En 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 a reflujo. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la solución enfriada se añadió en porciones pequeñas al agua. Después de añadir hidrogenocarbonato sódico en pequeñas porciones a la mezcla resultante para neutralizarla, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró para obtener 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (350 mg).
- 40 (2) De la misma manera 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 para obtener 2-(4-yodofenoxi)-4,6-dimetilpirimidina (226 mg).

Ejemplo de Referencia 11

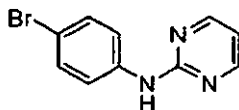
N-(4-Yodofenil)pirimidin-2-amina



- 5 En 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 a reflujo. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a la misma se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción de la mezcla resultante 4 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro.
- 10 Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1). El producto se recrystalizó en un disolvente mixto de diclorometano/hexano para obtener N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (22,27 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,73 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,18 (1H, s a), 7,40-7,42 (2H, m), 7,59-7,61 (2H, m), 8,41 (2H, d, J = 4,6 Hz)

15 Ejemplo de Referencia 12

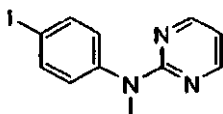
N-(4-Bromofenil)pirimidin-2-amina



- 20 En 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 a reflujo. A la solución de reacción se le añadió en pequeñas porciones una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para neutralizarla, y la mezcla resultante se concentró. Al residuo se le añadió acetato de etilo (500 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la retirada de la materia insoluble por filtración. El filtrado se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro.
- 25 Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (3,02 g).

30 Ejemplo de Referencia 13

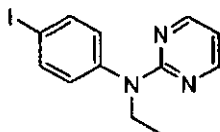
N-(4-Yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina



- 35 En una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (1,47 g) en DMF anhidra (10 ml) a una suspensión de hidruro sódico (218 mg) en DMF anhidra (8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. A la solución de reacción se le añadió gota a gota yoduro de metilo (0,37 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. A la misma se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó en hexano para obtener N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1,38 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,49 (3H, s), 6,58 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,07-7,09 (2H, m), 7,67-7,69 (2H, m), 8,32 (2H, d, J = 4,6 Hz)
- 40

Ejemplo de Referencia 14

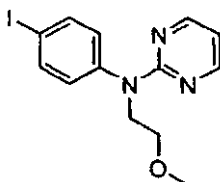
N-(4-Yodofenil)-N-etilpirimidin-2-amina



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

15 Ejemplo de Referencia 15

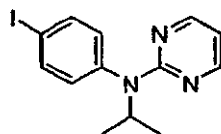
N-(4-Yodofenil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina



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

Ejemplo de Referencia 16

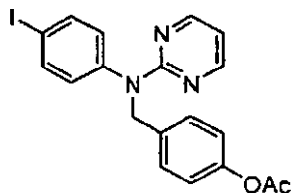
30 N-(4-Yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina



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

Ejemplo de Referencia 17

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

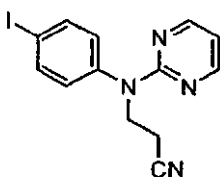


5 En una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (68 mg) en DMF anhidra (1,0 ml) a una solución de hidruro sódico (16 mg) en DMF anhidra (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se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

15

Ejemplo de Referencia 18

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

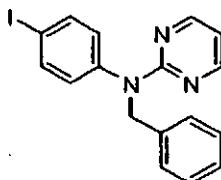


20 En una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (100 mg) en DMF anhidra (1,0 ml) a una suspensión de hidruro sódico (16 mg) en DMF anhidra (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió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

30

Ejemplo de Referencia 19

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



35 En una atmósfera de argón, se añadió N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (75 mg) a una suspensión de hidruro sódico (16 mg) en DMF anhidra (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y a la misma se le añadió bromuro de bencilo (0,039 ml) seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió salmuera saturada y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado

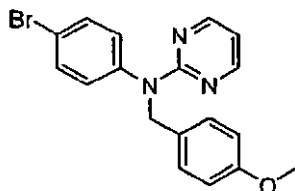
40

se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/15) para obtener N-bencil-N-(4-yodofenil) pirimidin-2-amina (67 mg).

#### Ejemplo de Referencia 20

5

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

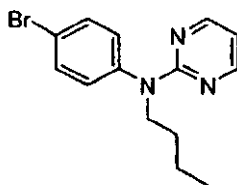


En una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (75 mg) a una suspensión de hidruro  
 10 sódico (16 mg) en DMF anhidra (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.  
 La solución de reacción se enfrió a 0 °C y a la misma se le añadió cloruro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

#### Ejemplo de Referencia 21

20

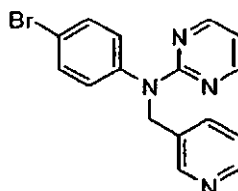
N-(4-Bromofenil)-N-butilpirimidin-2-amina



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

#### Ejemplo de Referencia 22

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



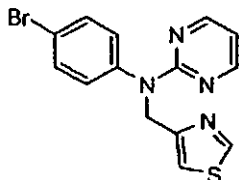
35 En una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (200 mg) a una suspensión de hidruro  
 sódico (48 mg) en DMF anhidra (8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.  
 La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y a la misma se le añadieron clorhidrato de 3-clorometilpiridina (600 mg) y  
 trietilamina (1,00 ml) seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. A la  
 40 solución de reacción se le añadió salmuera saturada y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo.  
 Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato  
 sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se

purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 3/1) para obtener N-(4-bromofenil)-N-((piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina (232 mg). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,23 (2H, s), 6,65 (1H, t, J = 4,6 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)

5

#### Ejemplo de Referencia 23

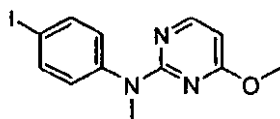
N-(4-Bromofenil)-N-((tiazol-4-il)metil)pirimidin-2-amina



- 10 En una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (200 mg) a una suspensión de hidruro sódico (48 mg) en DMF anhidra (8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y a la misma se le añadieron clorhidrato de cloruro de tiazolimetilo (816 mg) y trietilamina (1,00 ml) seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió salmuera saturada y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo.
- 15 Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3) para obtener N-(4-bromofenil)-N-((tiazol-4-il)metil)pirimidin-2-amina (190 mg).

#### Ejemplo de Referencia 24

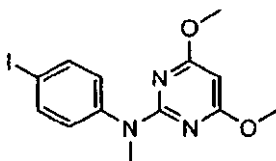
N-(4-Yodofenil)-4-metoxi-N-metilpirimidin-2-amina



- 25 (1) En 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 anhidra (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 125 °C durante 21 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a la misma se le añadió agua seguido de la extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato
- 30 de etilo = 10/1) para obtener N-(4-yodofenil)-4-metoxipirimidin-2-amina (46 mg).
- (2) En 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 anhidra (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la solución de reacción se le añadió gota a gota yoduro de metilo (0,0096 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A la misma se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 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

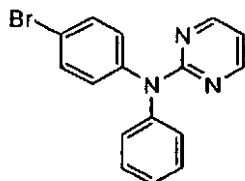


(1) De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 24-(1), se hicieron reaccionar 4-yodoanilina (220 mg) y 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (200 mg) en presencia de hidruro sódico para obtener N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxipirimidin-2-amina (141 mg).

5 (2) De la misma manera 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) para obtener N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxi-N-metilpirimidin-2-amina (118 mg).

#### Ejemplo de Referencia 26

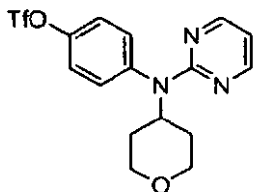
10 N-(4-Bromofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina



15 En 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 sódico (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 el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina (gel de sílice, fase móvil: cloroformo/acetato de etilo = 5/1) para obtener N-(4-bromofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina (56 mg).

#### Ejemplo de Referencia 27

20 4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico



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

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

35 (3) En una atmósfera de argón, se añadió N-4-(metoxifenil)pirimidin-2-amina (402 mg) a una suspensión de hidruro sódico (120 mg) en DMF anhidra (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución de bencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-il-4-metilo (2,92 g) en DMF anhidra (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. A la solución de reacción se le añadió adicionalmente hidruro sódico (120 mg), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y a la misma se le añadió salmuera saturada seguido de la extracción de la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro.

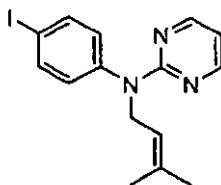
40 Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3) para obtener N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (342 mg).

45 (4) Una mezcla de N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (342 mg) y clorhidrato de piridina (2,00 g) se calentó a 170 °C y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió adicionalmente

clorhidrato de piridina (1,00 g), y la mezcla resultante se agitó a 170 °C durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a la misma se le añadió salmuera saturada seguido de la extracción de la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. A una suspensión del residuo obtenido y carbonato potásico (498 mg) en THF (15 ml) se le añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimide) (514 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió salmuera saturada, y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo seguido del secado de las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para obtener 4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico (228 mg). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,52-1,61 (2H, m), 1,83-1,87 (2H, m), 3,57 (2H, dt, J = 12,0, 1,6 Hz), 4,00 (2H, dd, J = 11,6, 4,8 Hz), 4,97-5,03 (1H, m), 6,59 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,19-7,23 (2H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 8,29 (2H, d, J = 4,8 Hz)

#### 15 Ejemplo de Referencia 28

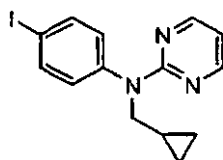
N-(4-Yodofenil)-N-(3-metil-2-butenil)pirimidin-2-amina



20 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (150 mg) y 1-bromo-3-metilbut-2-eno (90 mg) en presencia de hidruro sódico para obtener N-(4-yodofenil)-N-(3-metil-2-butenil)pirimidin-2-amina (175 mg).

#### Ejemplo de Referencia 29

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

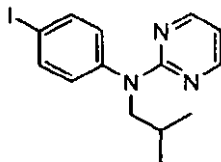


De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (150 mg) y bromuro de ciclopropilmetilo (82 mg) en presencia de hidruro sódico para obtener N-(ciclopropilmetil)-N-(4-yodo-fenil)pirimidin-2-amina (162 mg).

30

#### Ejemplo de Referencia 30

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

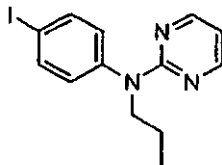


35 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (150 mg) y bromuro de isobutilo (83 mg) en presencia de hidruro sódico para obtener N-(4-yodofenil)-N-isobutilpirimidin-2-amina (167 mg).



Ejemplo de Referencia 31

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

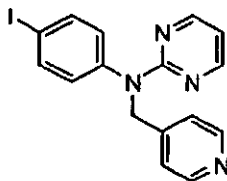


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (300 mg) y bromuro de propilo (0,11 ml) en presencia de hidruro sódico para obtener N-(4-yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina (348 mg).

Ejemplo de Referencia 32

10

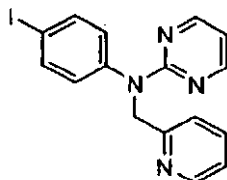
N-(4-Yodofenil)-N-((piridin-4-il)metil)pirimidin-2-amina



- 15 De la misma manera 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 para obtener N-(4-yodofenil)-N-((piridin-4-il)metil)pirimidin-2-amina (93 mg).

Ejemplo de Referencia 33

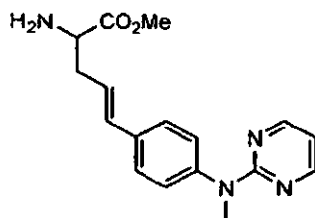
N-(4-Yodofenil)-N-((piridin-2-il)metil)pirimidin-2-amina



- 20 De la misma manera 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 para obtener N-(4-yodofenil)-N-((piridin-4-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



- 30 (1) Se disolvió alilglicina (1,82 g) en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (60 ml), y a la misma se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,15 g) seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 11 horas. A la solución de reacción se le añadió adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (4,15 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de añadir agua a la solución de reacción y lavarla con éter, la solución se acidificó con ácido clorhídrico 3 N. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de

retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó en un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener N-Boc-alilglicina (3,09 g).

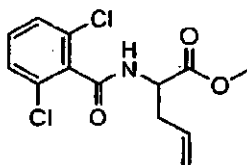
(2) Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (2 N, en hexano) (12 ml) a una solución de N-Boc-alilglicina (3,09 g) en una mezcla de diclorometano/metanol (2/1) (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la concentración de la solución de reacción,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

(3) En una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (54 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (70 mg) a una suspensión de N-Boc-alilglicina metil éster (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 una noche. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a la misma se le añadió 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 retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 20/1 → 4/1). El sólido obtenido se recrystalizó en un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-[4-(metilpirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (976 mg).

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

#### Ejemplo de Referencia 35

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

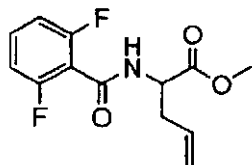


(1) Se disolvió alilglicina (10,11 g) en un disolvente mixto de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (176 ml) y dioxano (175 ml), y a la misma se le añadió gota a gota cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (15,10 ml) seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 horas.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

(2) En una atmósfera de argón, se enfrió una solución de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (23,48 g) en metanol (250 ml) a 0 °C. A la solución se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (10,70 ml) mientras se mantuvo la temperatura de la reacción no más alta de 10 °C, y después de esto, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y a la misma se le añadió en pequeñas porciones hidrogenocarbonato sódico para neutralizarla. Después de la concentración de la solución de reacción para retirar metanol, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó en un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (21,70 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,55-2,61 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,88 (1H, td, J = 7,8, 5,4 Hz), 5,06-5,13 (2H, m), 5,64-5,74 (1H, m), 6,33 (1H, d a, J = 7,1 Hz), 7,17-7,26 (3H, m)

Ejemplo de Referencia 36

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

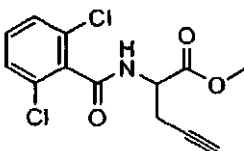


- 5 (1) De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 35-(1), se hizo reaccionar alilglicina (285 mg) con cloruro de 2,6-difluorobenzoylo (0,374 ml) para obtener ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (471 mg).  
 (2) De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 35-(2), se hizo reaccionar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

10

Ejemplo de Referencia 37

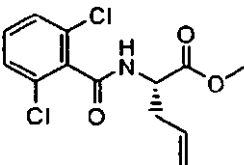
éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico



- 15 (1) Se disolvió propargilglicina (5,00 g) en un disolvente mixto de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (100 ml) y dioxano (100 ml), y a la misma se le añadió gota a gota cloruro de 2,6-diclorobenzoylo (9,45 ml) a 0 °C seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua, y la solución se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó añadiendo a la misma ácido clorhídrico 3 N en pequeñas porciones y se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro.  
 20 Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró a sequedad para obtener ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico.  
 (2) En una atmósfera de argón, se enfrió una solución de cloruro de tionilo (5,25 ml) en metanol absoluto (200 ml) a 0 °C. A la solución se le añadió una solución de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico obtenido en (1) en metanol (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de  
 25 reacción se le añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Al residuo se le añadió un disolvente mixto de acetato de etilo/éter (1/1) (30 ml), y la materia insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se recrystalizó dos  
 30 veces en un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener 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



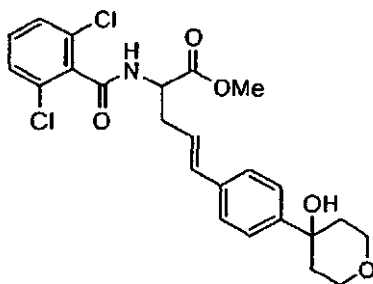
- 35 (1) En un disolvente mixto de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (27,4 ml) y THF (55 ml), se disolvió L-alilglicina (5,22 g), y al mismo se le añadió gota a gota cloruro de 2,6-diclorobenzoylo (7,79 ml) seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración de la  
 40 solución de reacción para retirar metanol, a la misma se le añadió agua (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó añadiendo al mismo ácido clorhídrico 3 N en pequeñas porciones, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó

en un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,65 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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 a,  $J = 7,6$  Hz), 7,25-7,34 (3H, m)

(2) En una atmósfera de argón, una solución de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,46 g) en metanol (120 ml) se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,22 ml) mientras se mantuvo la temperatura de reacción no más alta de 10 °C, y después de esto, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y a la misma se le añadió en pequeñas porciones hidrogenocarbonato sódico para neutralizarla. Después de la concentración de la solución de reacción para retirar metanol, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó en un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener éster metílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,68 g). RMN ( $H^1$ ,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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 a,  $J = 6,8$  Hz), 7,25-7,34 (3H, m)

#### Ejemplo 1

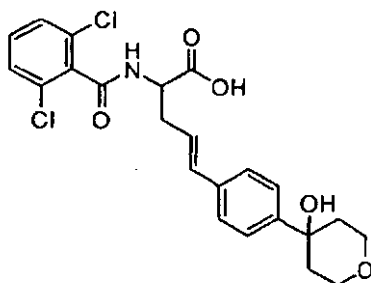
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



En una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (4,7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (6,1 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (60,4 mg), tetrahydro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (60,8 mg) y carbonato 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 a temperatura ambiente, a la misma se le añadió acetato de etilo y la solución se lavó 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada seguido del secado de las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/clorofórmico = 2/1  $\rightarrow$  1/4) y a partir de entonces, por cromatografía de capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (56 mg).

#### Ejemplo 2

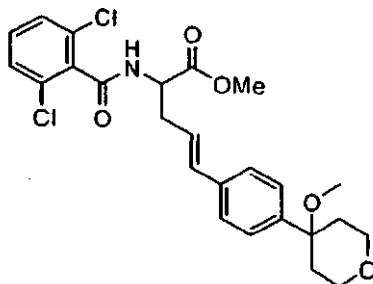
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (56 mg) en THF (1,76 ml), se añadió una solución acuosa 0,1 N 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 capa acuosa se acidificó añadiendo a la misma ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró a sequedad para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (48 mg).

## Ejemplo 3

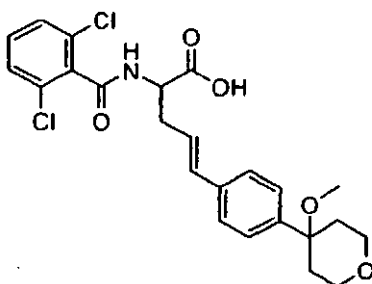
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (2,11 g) con tetrahydro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (2,74 g). Se usó cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → ciclohexano/acetato de etilo = 10/1 → ciclohexano/acetato de etilo = 4/1) para la purificación.

## Ejemplo 4

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

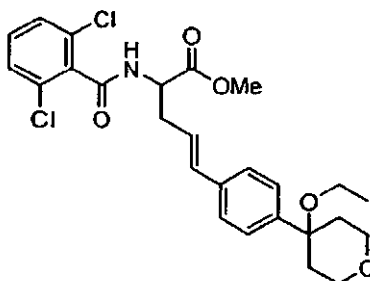


- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se añadió una solución acuosa 0,1 N de hidróxido sódico (63,1 ml) a una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (2,70 g) en THF (63,1 ml) para hidrolizarla para obtener ácido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

20

## Ejemplo 5

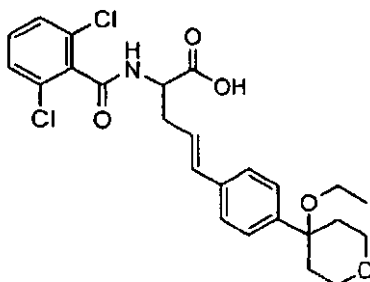
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



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

## Ejemplo 6

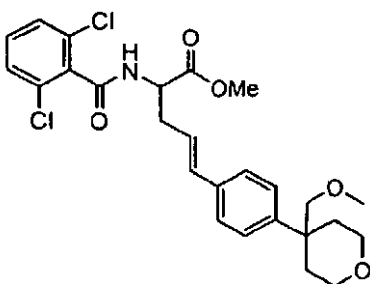
ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



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

## Ejemplo 7

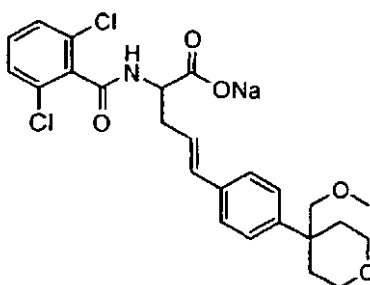
- 10 éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico (97 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para la purificación.

## Ejemplo 8

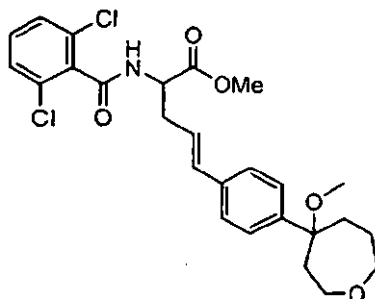
- 20 Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico



- 25 A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico (86 mg) en THF (1,7 ml), se añadió una solución acuosa 0,1 N 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 capa acuosa se concentró para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahydro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico (66 mg).

Ejemplo 9

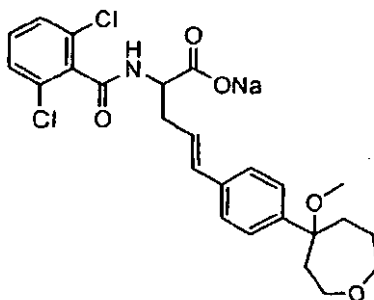
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico



5 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxi-oxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico (66 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para la purificación.

10 Ejemplo 10

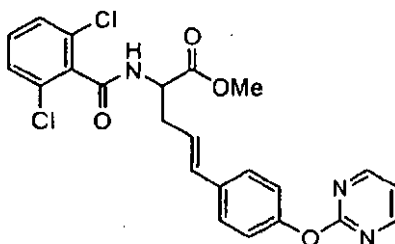
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico



15 De la misma manera 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) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico (18 mg).

Ejemplo 11

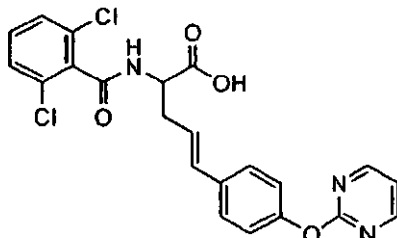
20 éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



25 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (53,0 mg). La cromatografía de capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 10/1) se usó para la purificación.

## Ejemplo 12

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

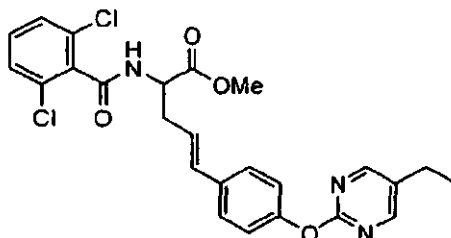


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (97,2 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (77,5 mg).

## Ejemplo 13

10

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

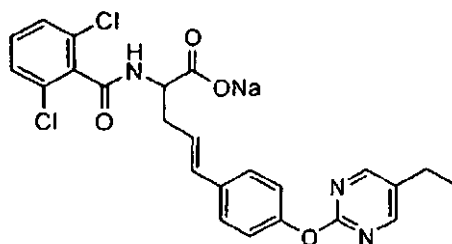


- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (50,0 mg) con 2-(4-yodofenoxi)-5-etilpirimidina (54,1 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico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

## Ejemplo 14

20

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

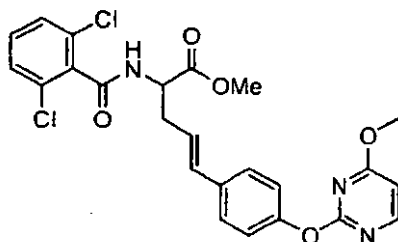


- De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (62,2 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-etilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (45,1 mg).



## Ejemplo 15

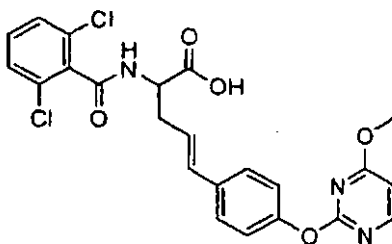
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



5 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (32 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1 → ciclohexano/cloroformo = 1/1 → 1/10 → 0/1) se usó para la purificación.

## 10 Ejemplo 16

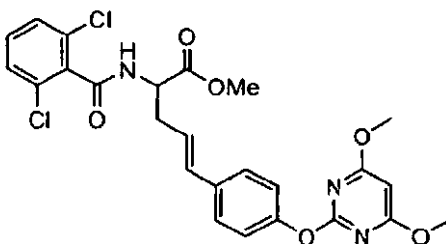
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



15 De la misma manera 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) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (28 mg).

## Ejemplo 17

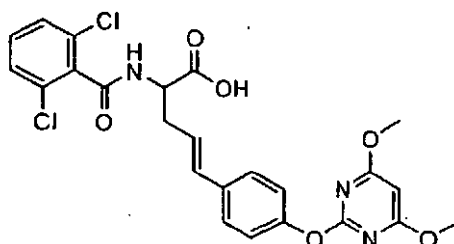
20 éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



25 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (30 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para la purificación.

## Ejemplo 18

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

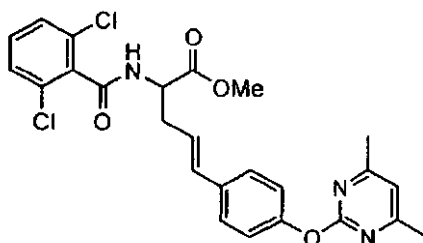


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (29 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (11 mg).

## Ejemplo 19

10

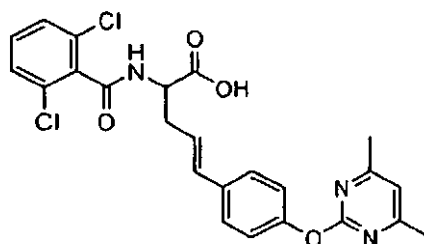
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (44 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para la purificación.

## Ejemplo 20

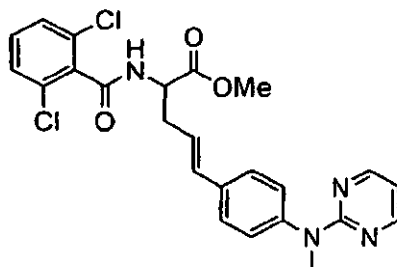
20 Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



De la misma manera 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) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (36 mg).

## Ejemplo 21

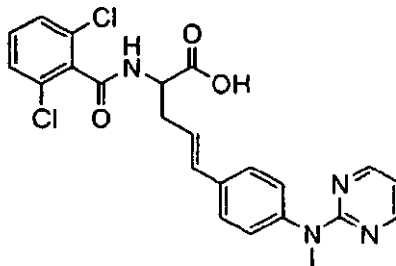
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



5 En 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 a temperatura ambiente, a la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 1/1 → cloroformo). El producto purificado se bruto obtenido se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1 → 2/1) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (2,38 g).

## 15 Ejemplo 22

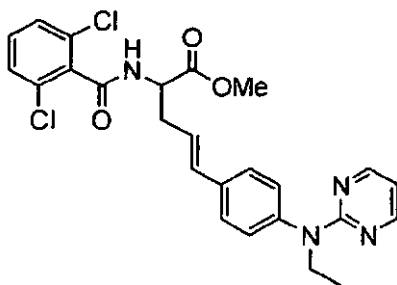
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

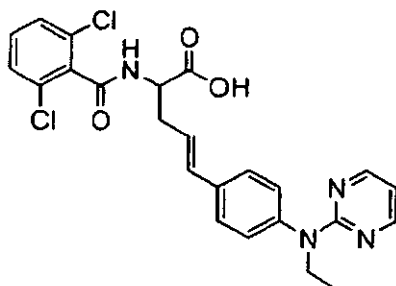


30

5 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (258 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1 → hexano/acetato de etilo = 2/1 → hexano/acetato de etilo = 1/2) se usó para la purificación.

## Ejemplo 24

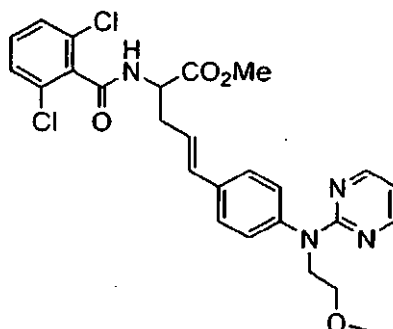
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



10 De la misma manera 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) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (206 mg).

## Ejemplo 25

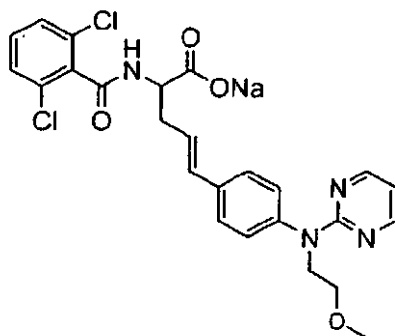
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



20 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (120 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → ciclohexano/cloroformo = 1/1 → ciclohexano/cloroformo = 1/2) se usó para la purificación.

## Ejemplo 26

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

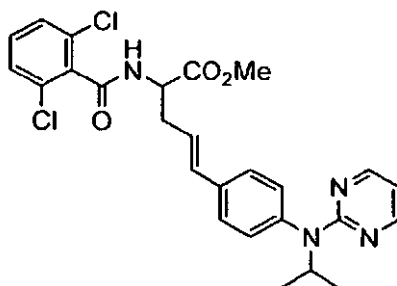


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (117 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

## Ejemplo 27

10

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



15

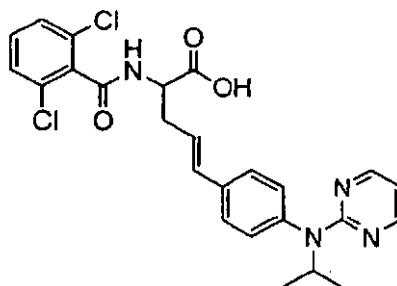
20

En 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 a temperatura ambiente, a la misma se le añadió acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → 1/2). El producto purificado en crudo obtenido se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 10/1 → 4/1) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropilpirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (4,65 g).

25

## Ejemplo 28

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

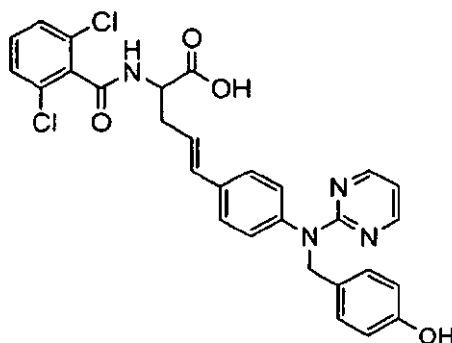


A una solución de éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (5,63 g) en THF (165 ml) se le añadió una solución acuosa 0,1 N de hidróxido sódico (165 ml), y la mezcla

5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua (200 ml) y la mezcla resultante se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó añadiendo a la misma ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró a sequedad para obtener 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

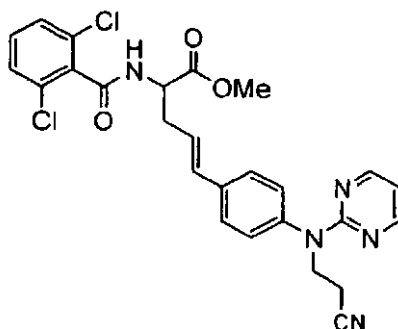


10 (1) De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (45,6 mg) con (4-yodofenil)-(4-acetoxibencil)pirimidin-2-ilamina (67,4 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-acetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

15 (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 le añadió una solución acuosa 0,1 N de hidróxido sódico (3,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó añadiendo a la misma ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró a sequedad para obtener 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

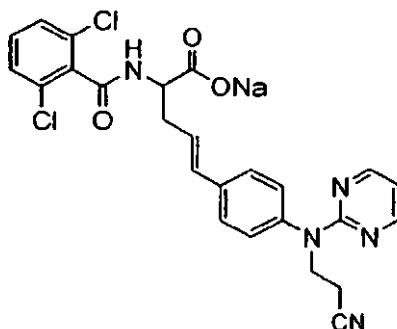


30 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (73 mg) con 3-(N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (94 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico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

35

## Ejemplo 31

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

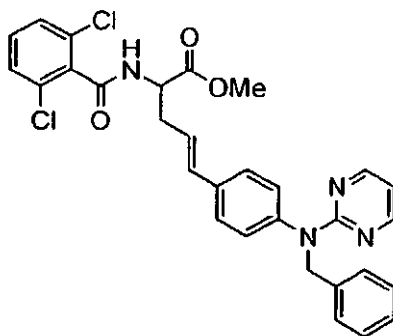


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (90 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico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

## Ejemplo 32

10

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

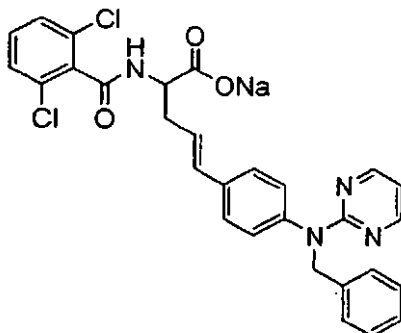


- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (59,3 mg) con N-bencil-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (67,0 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico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

## Ejemplo 33

20

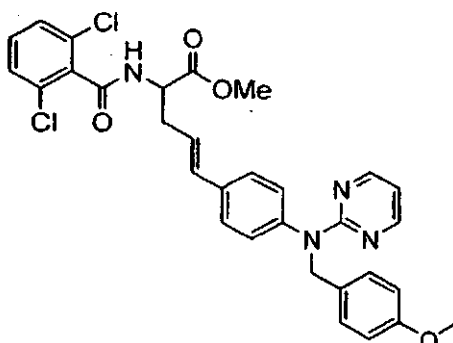
Sal sódica del ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



- 25 De la misma manera 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) para obtener 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

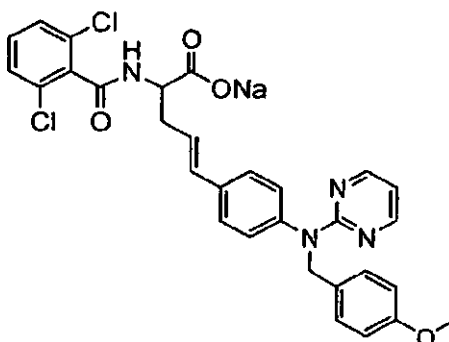


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (83,3 mg) con N-(4-metoxibencil)-N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (102,4 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

10

## Ejemplo 35

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

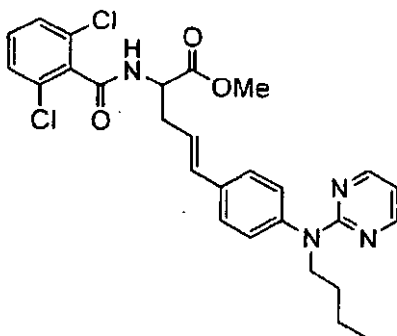


- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (102,4 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxibencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

## Ejemplo 36

20

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



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

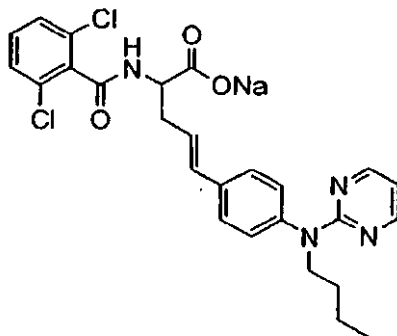


4-enoico (90,4 mg) con N-(4-bromofenil)-N-butilpirimidin-2-amina (92,0 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (78,8 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 2/1 → cloroformo) y la cromatografía de capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 2/1) se usaron para la purificación.

5

## Ejemplo 37

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

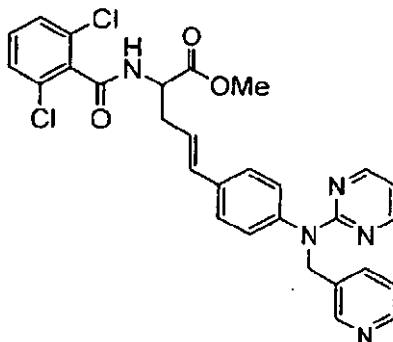


10 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (78,8 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (42,0 mg).

## Ejemplo 38

15

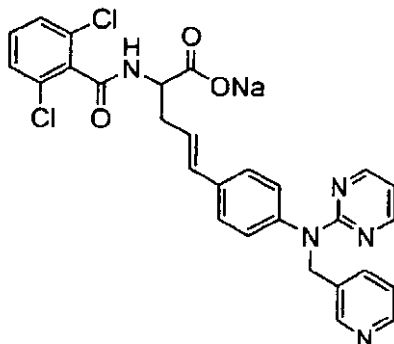
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



20 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (147,8 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo, cloroformo/acetato de etilo = 1/1) y la cromatografía de capa fina (cloroformo/acetato de etilo = 1/1) se usaron para la purificación.

## Ejemplo 39

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

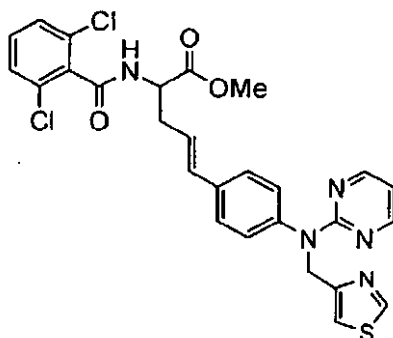


- 5 De la misma manera en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (147,8 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

## Ejemplo 40

10

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

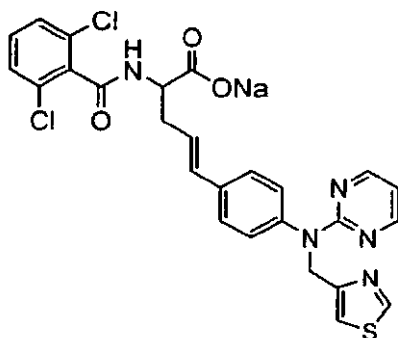


- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (78,0 mg) con N-(4-bromofenil)-N-((tiazol-4-il)metil)pirimidin-2-amina (90,0 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-tiazol-4-ilmetil-amino)fenil]pent-4-enoico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

## Ejemplo 41

20

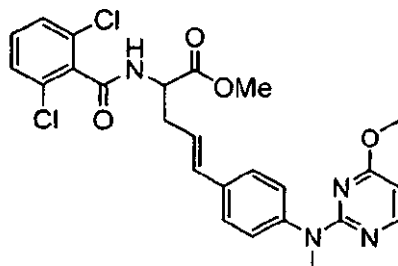
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-tiazol-4-ilmetil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 25 De la misma manera 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) para obtener 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

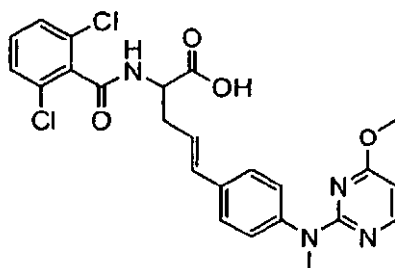
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 5 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (32 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para la purificación.

## 10 Ejemplo 43

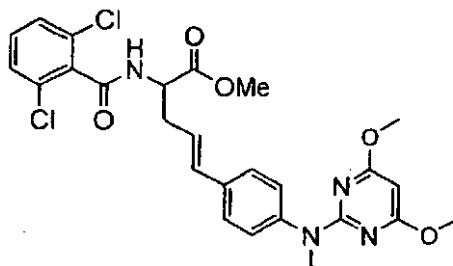
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma manera 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) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxipirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (29 mg).

## Ejemplo 44

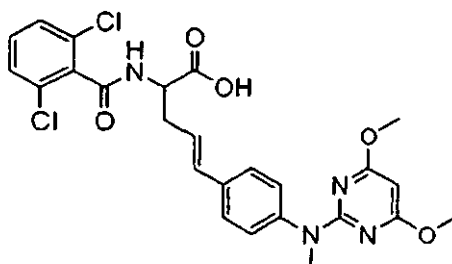
- 20 éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 25 De la misma manera 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) para obtener 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). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para la purificación.

## Ejemplo 45

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

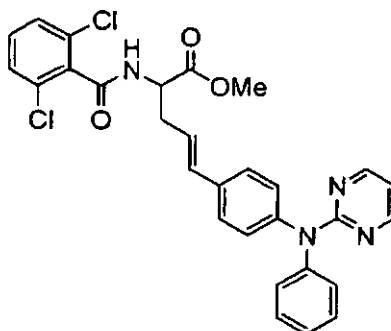


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (91 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico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

## Ejemplo 46

10

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

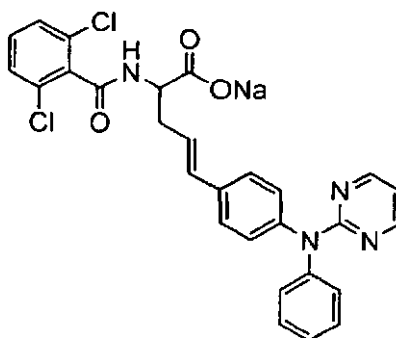


- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (52,4 mg) con N-(4-bromofenil)-N-fenilpirimidin-2-amina (56,6 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(fenil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

## Ejemplo 47

20

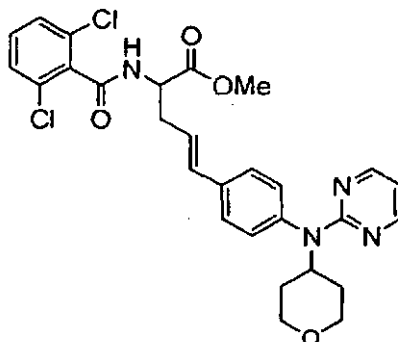
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(fenil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 25 De la misma manera 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) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(fenil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (25,3 mg).

## Ejemplo 48

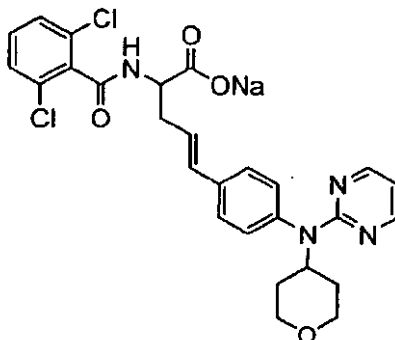
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidro-piran-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico



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

## Ejemplo 49

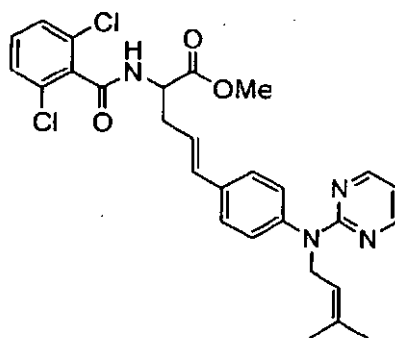
15 Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidro-piran-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico



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

## Ejemplo 50

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



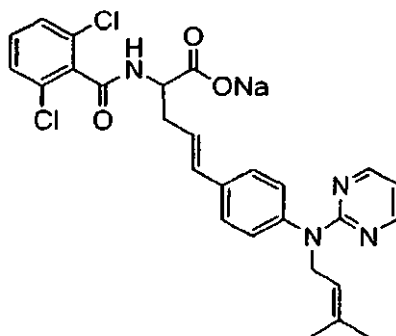
25

De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-but-2-enil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (133 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) se usó para la purificación.

5

## Ejemplo 51

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

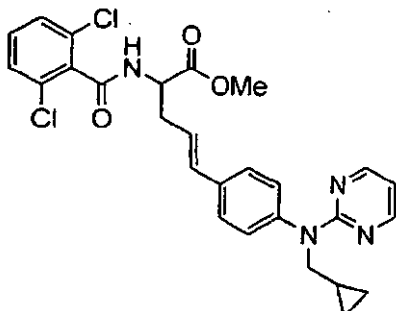


De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-but-2-enil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (133 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-but-2-enil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

## Ejemplo 52

15

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

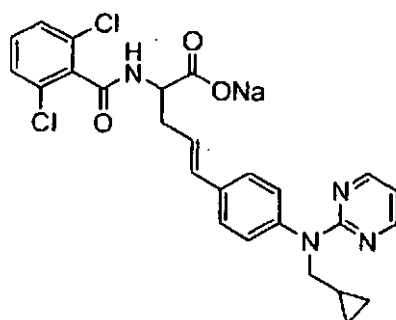


De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (139 mg) con N-(ciclopropilmetil)-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (162 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico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

20

## Ejemplo 53

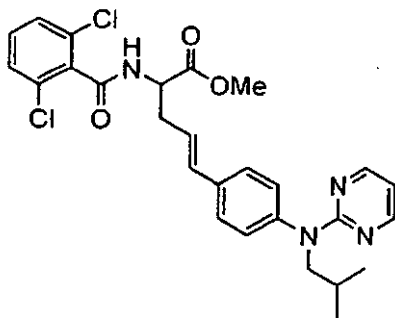
Sal sódica del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico



De la misma manera 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) para obtener sal sódica del ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (101 mg).

5 Ejemplo 54

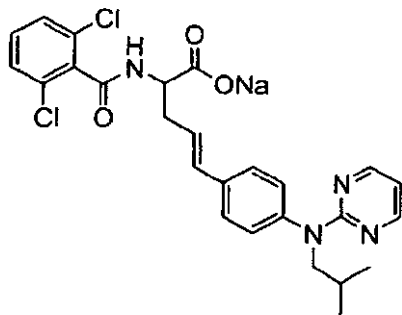
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



10 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (159 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) se usó para la purificación.

15 Ejemplo 55

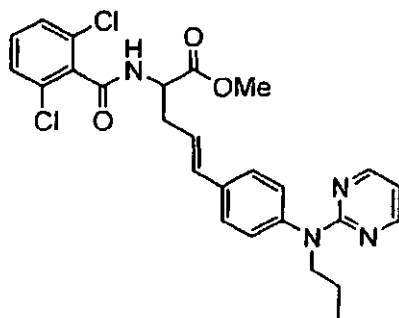
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



20 De la misma manera 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) para obtener 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



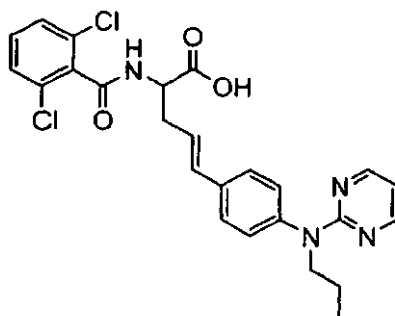
25 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (171 mg) con N-(4-yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina (192 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-

(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (209 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 4/1 → 3/1) se usó para la purificación.

Ejemplo 57

5

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

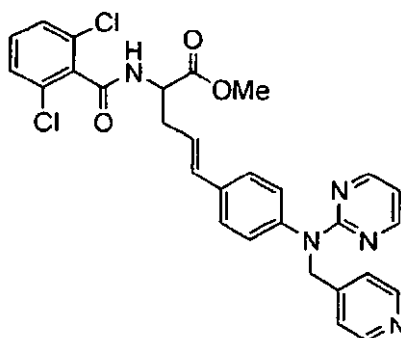


De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (127 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (95 mg).

10

Ejemplo 58

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



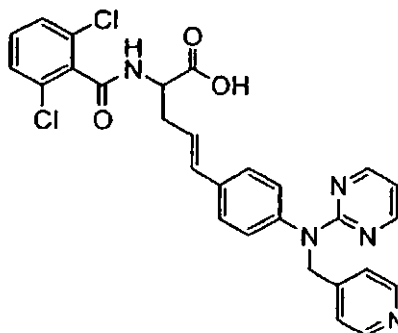
15

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

20

Ejemplo 59

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



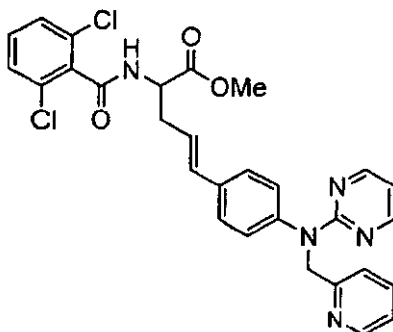
25



De la misma manera 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) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (48 mg).

## 5 Ejemplo 60

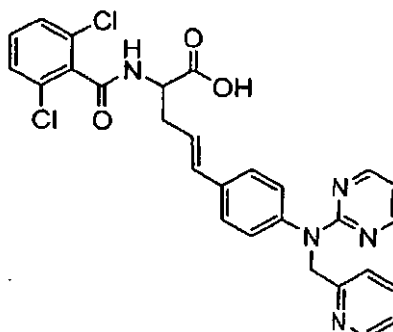
éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



10 De la misma manera 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) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (208 mg). La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1 → 1/2) se usó para la purificación.

## 15 Ejemplo 61

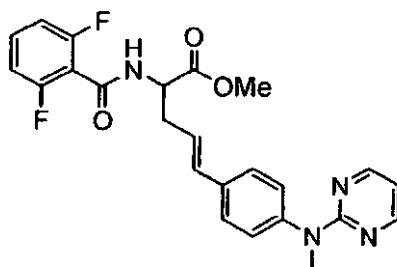
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



20 De la misma manera 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) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (123 mg).

## Ejemplo 62

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

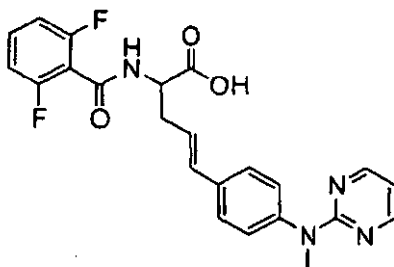


En una atmósfera de argón, se añadieron trietilamina (0,028 ml) y cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,015 ml) a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (31,7 mg) en

diclorometano (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 3/2) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (42 mg).

Ejemplo 63

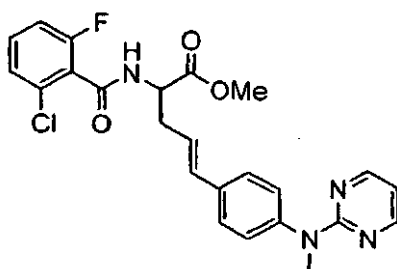
Ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



De la misma manera 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) para obtener ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (29 mg).

Ejemplo 64

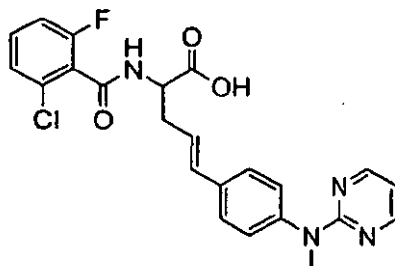
éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



En una atmósfera de argón, se añadieron clorhidrato 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 le añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina (gel de sílice, fase móvil: hexano/acetato de etilo = 1/2) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (39 mg).

## Ejemplo 65

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

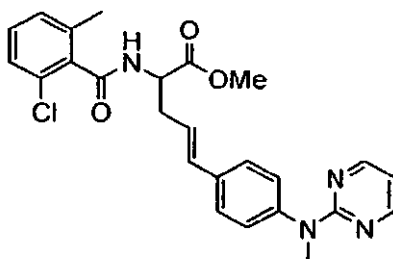


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (39 mg) para obtener ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (34 mg).

## Ejemplo 66

10

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

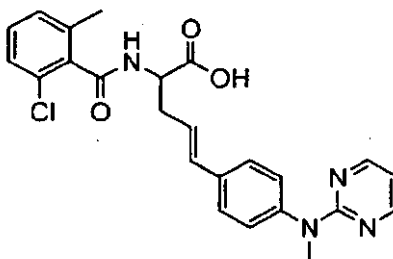


- 15 En una atmósfera de argón, se añadieron dicloruro de oxalilo (0,022 ml) y DMF (0,002 ml) a una solución de ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (29 mg) en diclorometano (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se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

## Ejemplo 67

25

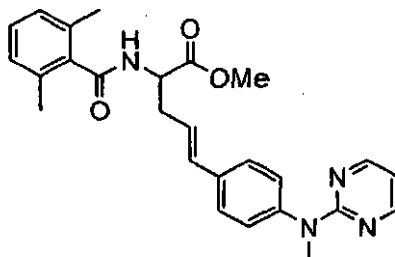
Ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 30 De la misma manera 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) para obtener ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (57 mg).

## Ejemplo 68

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

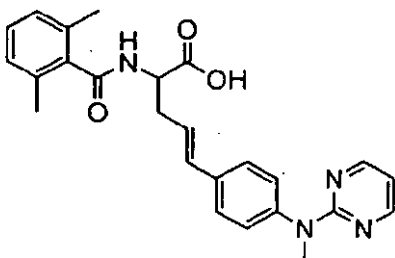


5 En una atmósfera de argón, se añadieron dicloruro de oxalilo (0,025 ml) y DMF (0,002 ml) a una solución de ácido 2,6-dimetilbenzoico (24 mg) en diclorometano (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió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

15

## Ejemplo 69

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

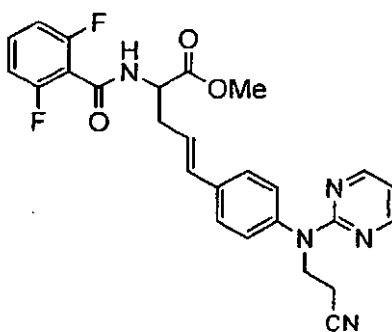


20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (62 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (47 mg).

## Ejemplo 70

25

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

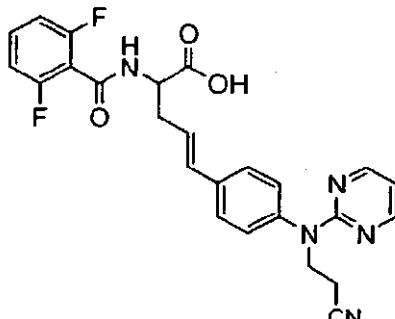


30 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (17 mg) con 3-(N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (24 mg) para obtener éster metílico del ácido ((E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico (18 mg). La

cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) se usó para la purificación.

## Ejemplo 71

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

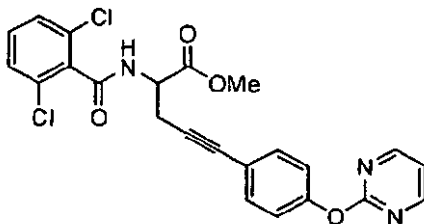


De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico (18 mg) para obtener ácido (E)-5-[4-((2-ciano-etil)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico (10 mg).

10

## Ejemplo 72

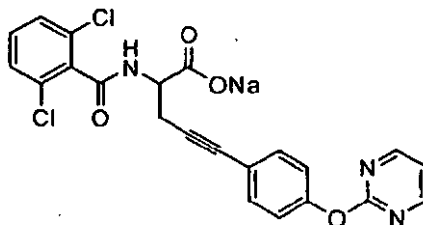
éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico



- 15 En 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), 2-(4-yodofenoxi)pirimidina (81 mg) en una 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 al residuo se le añadió acetato de etilo. La materia insoluble se retiró 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 retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → ciclohexano/cloroformo = 1/3) para obtener éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico (100 mg).

- 25 Ejemplo 73

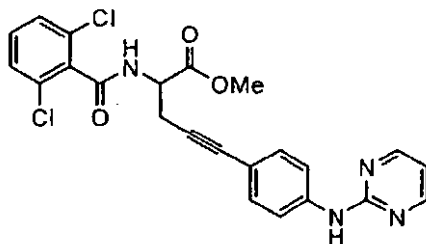
Sal sódica del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico



- 30 De la misma manera 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) para obtener sal sódica del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico (85 mg).

## Ejemplo 74

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

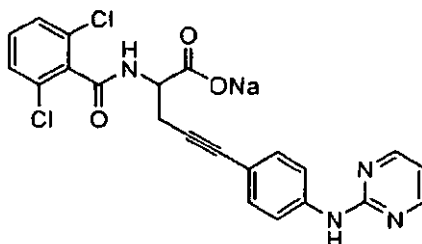


- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 72, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico (50,0 mg) con N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (49,5 mg) para obtener éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico (80,0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

10

## Ejemplo 75

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

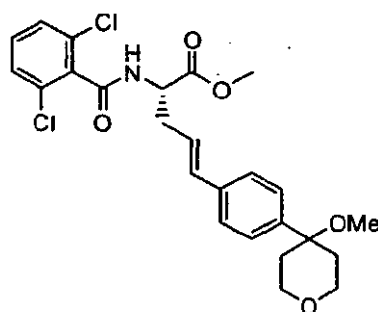


- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó éster metílico del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico (80,0 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico (62,3 mg).

## Ejemplo 76

20

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

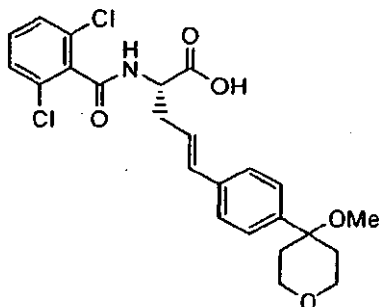


- 25 En una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (295 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (384 mg) a una suspensión de éster metílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (7,60 g), tetrahydro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-pirano (8,00 g) y carbonato potásico (5,21 g) en DMF (90 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, a la misma se le añadió acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. 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) para obtener éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (9,80 g).

30

## Ejemplo 77

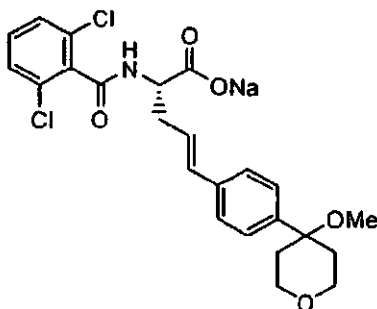
Ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



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

## Ejemplo 78

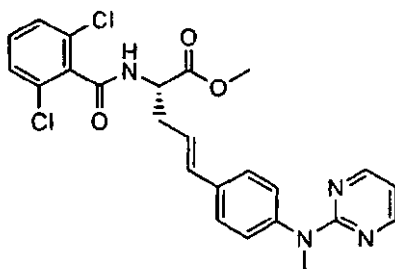
Sal sódica del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico



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

## Ejemplo 79

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

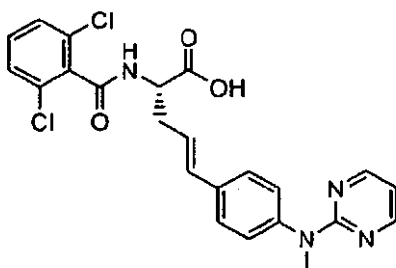


- 30 En una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (93,2 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (121,2 mg) a una

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 a temperatura ambiente, a la misma se le añadió acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada seguido del secado de las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. 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) para obtener 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

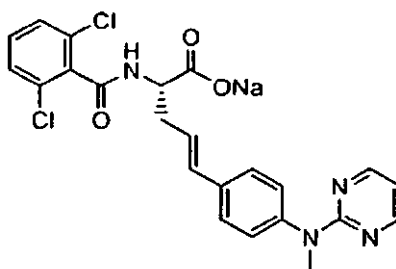
Ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

## Ejemplo 81

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

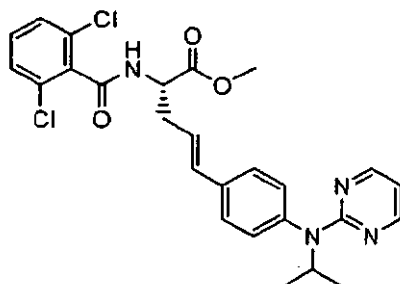


A una solución de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (10,60 g) en metanol (200 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (22,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de reacción se concentró a sequedad para obtener 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<sup>-1</sup>: 3385, 1584, 1552, 1486, 1431, 1397, 1315, 1195, 1112, 968, 799.



## Ejemplo 82

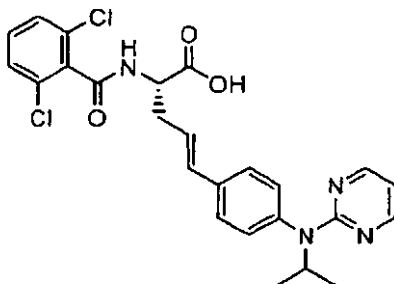
éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 5 En 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 a temperatura ambiente, a la misma se le añadió acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, seguido del secado de las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. 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) para obtener éster metílico del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropilpirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (553,6 mg).

## Ejemplo 83

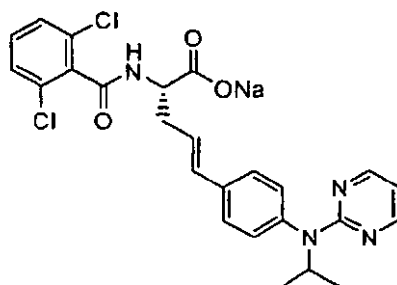
Ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



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

## Ejemplo 84

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



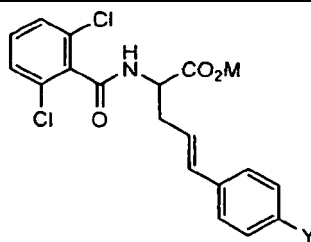
- 5 A una suspensión de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropilpirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (390,4 mg) en metanol (15 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,782 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de reacción se concentró a sequedad para obtener sal sódica del ácido (S, E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropilpirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (388,8 mg). IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3386, 2974, 1585, 1549, 1509, 1455, 1292, 1122, 968, 798, 780. Los datos espectrales de los compuestos de los Ejemplos 1 a 84 se muestran en las Tablas 8-16.
- 10

Tabla 8

Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( $^1\text{H}$ )
1		Me	478 (M+H) <sup>+</sup>	$\text{CDCl}_3$ , $\delta$ 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) <sup>-</sup>	$\text{CDCl}_3$ , $\delta$ 1,66 (4H, m), 2,82 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,86 (4H, m), 4,95 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,56 (1H, m), 7,24-7,40 (7H, m)
3		Me	492 (M+H) <sup>+</sup>	$\text{CDCl}_3$ , $\delta$ 1,92 (4H, a), 2,77-2,84 (1H, m), 2,94-2,96 (4H, m a), 3,73-3,80 (7H, m a), 5,03 (1H, dd, J = 12,9, 5,6 Hz), 6,12-6,20 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,73-6,75 (1H, a), 7,22-7,45 (7H, m)
4		H	476 (M-H) <sup>-</sup>	$\text{DMSO-d}_6$ , $\delta$ 1,87-1,90 (4H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,66-3,68 (4H, m), 4,55-4,58 (1H, m a), 6,30 (1H, td, J = 15,9, 7,1 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,31-7,50 (7H, m), 9,10 (1H, s a), 12,77 (1H, s a)
5		Me	506 (M+H) <sup>+</sup>	$\text{CDCl}_3$ , $\delta$ 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, 7,1 Hz), 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 = 7,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,25-7,34 (7H, m)
6		H	490 (M-H) <sup>-</sup>	$\text{CDCl}_3$ , $\delta$ 1,13 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,95 (4H, m), 2,87 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,89 (4H, m), 5,03 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,57 (2H, m), 7,23-7,32 (7H, m)

Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
7		Me	506 (M+H) <sup>+</sup>	
8		Na	490 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d6, δ1,80-1,86 (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, J = 5,9 Hz), 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) <sup>+</sup>	
10		Na	490 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d6, δ1,85-1,94 (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, 5,4 Hz), 6,21-6,28 (1H, m), 6,37 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,28 (4H, s), 7,34-7,43 (1H, m), 7,46 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,6 Hz)

Tabla 9



Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
11		Me	472 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,71-278 (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 = 15,9 Hz), 6,52 (1H, a), 6,95 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08-7,25 (3H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,47 (2H, d, J = 4,9 Hz)
12		H	456 (M-H) <sup>-</sup>	DMSO-d6, 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 = 15,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,35-7,49 (5H, m), 8,63 (2H, d, J = 4,9 Hz), 9,14 (1H, d, J = 8,1 Hz), 12,78 (1H, s a)
13		Me	500 (M+H) <sup>+</sup>	
14		Na	484 (M-Na) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, dd, J = 7,6, 4,2 Hz), 2,86 (1H, m), 2,92 (1H, m), 4,96 (1H, m), 6,10 (1H, dt, J = 15,9, 7,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (5H, m), 8,42 (2H, s)
15		Me	502 (M+H) <sup>+</sup>	
16		H	486 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,83 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,82 (3H, s), 5,04 (1H, dd, J = 5,4 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)

Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
17		Me	532 (M+H) <sup>+</sup>	
18		H	516 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,80 (1H, m), 2,93 (1H, m), 3,81 (6H, s), 5,03 (1H, m), 5,97 (1H, m), 6,42-6,46 (2H, m), 6,84 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,24-7,38 (5H, m)
19		502 (M+H) <sup>+</sup>		
20		H	484 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,40 (6H, s), 2,84 (1H, m), 2,97 (1H, m), 5,05 (1H, m), 6,09 (1H, m), 6,46-6,55 (2H, m), 6,76 (2H, s), 7,07-7,35 (5H, m)

Tabla 10

Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
21		Me	485 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,78-2,85 (1H, m), 2,91-2,98 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,99-5,04 (1H, m), 6,04-6,12 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,55 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,22-7,35 (7H, m), 8,31 (2H, d, J = 4,6 Hz)
22		H	469 (M-H) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 2,57-2,64 (1H, m), 2,69-2,73 (1H, m), 3,43 (3H, s), 4,58 (1H, dd, J = 13,4, 8,3 Hz), 6,27 (1H, td, J = 16,1, 7,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,72 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39-7,49 (3H, m), 8,34-8,36 (2H, m), 9,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,76 (1H, s)
23		Me	499 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,23 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,81-3,00 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, c, J = 6,8 Hz), 5,04 (1H, dt, J = 5,1, 7,8 Hz), 6,11 (1H, dt, J = 7,8, 15,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,19-7,38 (7H, m), 8,31 (2H, d, J = 4,9 Hz).
24		H	483 (M-H) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 1,12 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,57-2,75 (2H, m), 3,95 (2H, c, 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 = 4,9 Hz), 7,19-7,49 (7H, m), 8,32 (2H, d, J = 4,9 Hz), 9,13 (1H, d, J = 8,3 Hz).
25		Me	529 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,81-3,00 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,82 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,04 (1H, dt, J = 5,1, 7,8 Hz), 6,11 (1H, dt, J = 7,3, 15,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,55 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,24-7,37 (7H, m), 8,31 (2H, d, J = 4,9 Hz).

Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
26		Na	513 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d6, δ 2,60-2,82 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,51 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,01-4,06 (3H, m), 6,23 (1H, dt, J = 7,1, 15,6 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,69 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,18-7,46 (7H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 8,32 (2H, d, J = 4,9 Hz)
27		Me	513 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,82-3,01 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,05 (1H, dt, J = 5,1, 7,6 Hz), 5,15 (1H, dc, 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) <sup>-</sup>	DMSO-d6, 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, 5,1 Hz), 5,06 (1H, td, J = 13,4, 6,6 Hz), 6,31 (1H, td, J = 14,9, 7,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,62 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38-7,43 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,34-8,36 (2H, m), 9,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,77 (1H, s)
29		H	561 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,62 (2H, m), 4,74 (1H, dd, J = 7,6, 4,6 Hz), 5,01 (1H, s a), 5,08 (1H, dd, J = 25,9, 15,4 Hz), 5,84 (1H, dt, J = 15,9, 8,1 Hz), 6,16 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,66 (3H, m), 6,98 (1H, s a), 7,05 (4H, m), 7,25 (5H, m), 8,4 (2H, d, J = 4,9 Hz)
30		Me	524 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,81 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,81-3,02 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,25 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,04 (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. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
31		Na	508 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d6, δ 2,60-2,82 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,00-4,06 (1H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,25 (1H, dt, J = 7,1, 15,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,76 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,21-7,46 (7H, m), 7,66-7,73 (1H, m), 8,37 (2H, d, J = 4,9 Hz)
32		Me	561 (M+H) <sup>+</sup>	
33		Na	545 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,73 (1H, m), 2,91 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 6,6, 4,9 Hz), 5,22 (2H, s a), 6,31 (1H, dt, J = 15,6, 7,1 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,69 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (6H, m), 7,34 (5H, m), 8,30 (2H, d, J = 4,9 Hz)
34		Me	591 (M+H) <sup>+</sup>	

Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
35		Na	575 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,73 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,60 (1H, m), 5,14 (2H, s a), 6,32 (1H, dt, J = 15,9, 7,3 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,67 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (5H, m), 8,29 (2H, d, J = 4,9 Hz)
36		Me	527 (M+H) <sup>+</sup>	
37		Na	511 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 (2H, m), 1,58 (2H, td, J = 73,4,9 Hz), 2,75 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 7,6, 4,9 Hz), 6,35 (1H, dt, J = 15,6, 7,3 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,62 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (5H, m), 8,25 (1H, d, J = 4,9 Hz)
38		Me	562 (M+H) <sup>+</sup>	
39		Na	546 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,73 (1H, m), 2,91 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 6,6, 4,9 Hz), 5,27 (2H, s), 6,31 (1H, dt, J = 15,6, 7,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,73 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (6H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,31 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,36 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,50 (1H, s a)
40		Me	568 (M+H) <sup>+</sup>	

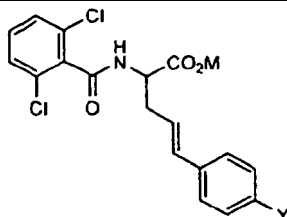
Tabla 12

Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
41		Na	552 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,64 (1H, m), 2,82 (1H, m), 4,48 (1H, dd, J = 6,6, 4,6 Hz), 5,28 (2H, s a), 6,23 (1H, dt, J = 15,9, 6,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,62 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (7H, m), 8,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,81 (1H, d, J = 2,0 Hz)
42		Me	515 (M+H) <sup>+</sup>	
43		H	499 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,83 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,10 (1H, m), 6,44-6,54 (2H, m), 7,07-7,35 (7H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz).
44		Me	545 (M+H) <sup>+</sup>	

ES 2 390 281 T3

Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
45		H	529 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,82 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,79 (6H, s), 5,05 (1H, dd, J = 5,6 y 13,4 Hz), 6,11 (1H, m), 6,49 (2H, m), 7,24-7,34 (7H, m).
46		Me	547 (M+H) <sup>+</sup>	
47		Na	531 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 2,73 (1H, m), 2,92 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 6,4, 4,6 Hz), 6,32 (1H, dt, J = 15,9, 7,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,81 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (3H, m), 7,36 (8H, m), 8,30 (2H, d, J = 4,9 Hz)
48		Me	555 (M+H) <sup>+</sup>	
49		Na	539 (M-Na) <sup>-</sup>	CD <sub>3</sub> OD, δ 1,48 (1H, dd, J = 12,5,4,6 Hz), 1,54 (1H, dd, J = 12,5, 4,6 Hz), 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, 4,9 Hz), 4,53-4,97 (1H, m), 6,38 (1H, dt, J = 15,6, 7,1 Hz), 6,57 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,61 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (3H, m), 7,45 (2H, d, J = 15,6 Hz), 8,23 (2H, d, J = 4,9 Hz)
50		Me	539 (M+H) <sup>+</sup>	
51		Na	523 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , 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 = 15,9 Hz), 6,68 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,15-7,75 (7H, m), 8,32-8,45 (3H, m)

Tabla 13



Ej. N°	Y	M	IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
52		Me	525 (M+H) <sup>+</sup>	
53		Na	509 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , 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 = 6,8 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 11,2, 5,4 Hz), 6,22-6,29 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,67 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,18-7,46 (7H, m), 7,78 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,30 (2H, d, J = 4,6 Hz)
54		Me	527 (M+H) <sup>+</sup>	
55		Na	511 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 0,85 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,83,1,92 (1H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,02 (1H, dd J=11,2, 5,1 Hz), 6,20-6,27 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,66 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,19-7,47 (7H, m), 7,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,30 (2H, d, J = 4,6 Hz)
56		Me	525 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,66 (2H, dd, J = 15,4, 7,6 Hz), 2,49-2,87 (1H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,04 (1H, td, J = 7,8, 5,1 Hz), 6,07-6,14 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,52 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,16-7,37 (7H, m), 8,29 (2H, d, J = 4,6 Hz)
57		H	509 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,66 (2H, s, J = 7,6 Hz), 2,66 (2H, m a), 3,81-3,97 (2H, m), 4,75 (1H, dt, J = 7,3, 5,1 Hz), 5,92 (1H, ddd, J = 15,1, 7,6, 7,6 Hz), 6,21 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,29 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,62 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28-7,37 (5H, m), 8,41 (2H, d, J = 4,9 Hz)
58		Me	562 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,80-2,98 (2H, m), 3,81 (3H, s), 5,00-5,04 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,08-6,12 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,64 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,25-7,38 (7H, m), 8,34 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,50 (2H, d, J = 4,6 Hz)
59		H	546 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,90-3,07 (2H, m), 4,92 (1H, dd a), 5,26 (2H, dd, J = 18,8, 16,8 Hz), 6,12 (1H, ddd, J = 15,3, 7,6, 7,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,66-6,70 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,22-7,34 (7H, m), 8,35 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,51 (2H, d, J = 5,6 Hz)
60		Me	562 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,80-2,96 (2H, m), 3,80 (3H, s), 5,00-5,04 (1H, s), 5,37 (2H, s), 6,03-6,10 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,62 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 6,6, 4,6 Hz), 7,24-7,36 (8H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 8,34 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,53 (1H, d, J = 3,9 Hz)
61		H	546 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,71-2,81 (2H, m), 4,83 (1H, ddd, J = 6,8, 4,8, 4,8 Hz), 5,38 (2H, d, J = 4,3 Hz), 6,02 (1H, ddd, J = 15,3, 7,6, 7,6 Hz), 6,32 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 4,8, 4,8 Hz), 7,43-7,15 (9H, m), 7,69 (1H, ddd, J = 7,8, 7,8, 1,7 Hz), 8,37 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz)



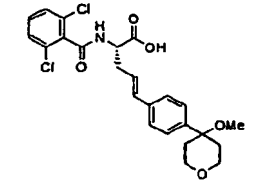
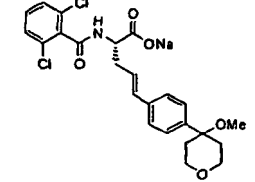
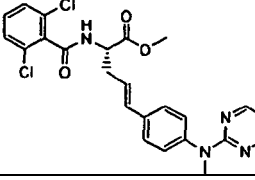
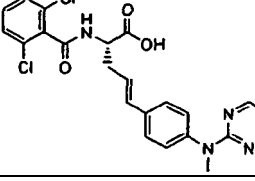
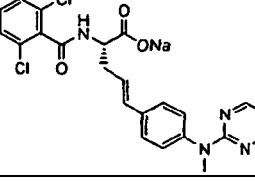
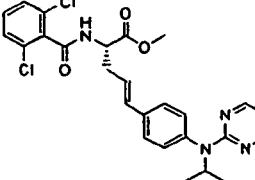
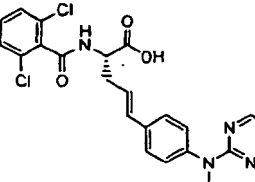
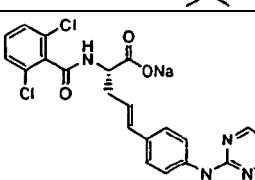
Tabla 14

Ej. N°		IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
62		453 (M+H) <sup>+</sup>	
63		437 (M-H) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , 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 = 8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,34 (2H, d, J = 4,9 Hz), 9,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 12,80 (1H, s a)
64		469 (M+H) <sup>+</sup>	
65		453 (M-H) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 2,60 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,57 (1H, m), 6,26 (1H, td, J = 7,1, 15,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,74 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,27-7,37 (6H, m), 7,47 (1H, td, J = 8,0, 6,1 Hz), 8,36 (2H, d, J = 4,6 Hz), 9,16 (1H, d, J = 8,0 Hz)
66		465 (M+H) <sup>+</sup>	
67		449 (M-H) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 2,28 (3H, s), 2,61 (1H, m), 2,71 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,55 (1H, m), 6,30 (1H, td, J = 7,5, 15,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,74 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,20-7,37 (7H, m), 8,36 (2H, d, J = 4,4 Hz), 8,93 (1H, d, J = 7,5 Hz)
68		445 (M+H) <sup>+</sup>	

Tabla 15

Ej. N°		IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
69		429 (M-H) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 2,21 (6H, s), 2,59 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,55 (1H, m), 6,28 (1H, td, J = 7,1, 15,6 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,74 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,36 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,7 (1H, s)
70		492 (M+H) <sup>+</sup>	
71		476 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , 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) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 3,10 (1H, dd, J = 4,6, 17,1 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 4,6, 17,1 Hz), 3,86 (3H, s), 5,06 (1H, dt, J = 4,6, 7,8 Hz), 6,72-6,74 (1H, m), 7,05 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,10-7,43 (7H, m), 8,56 (2H, d, J = 4,6 Hz).
73		454 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , 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) <sup>+</sup>	
75		453 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 2,85 (1H, dd, J = 16,9, 4,4 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 3,98 (1H, m), 6,84 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, s a), 8,48 (2H, d, J = 4,6 Hz), 9,75 (1H, s a)
76		492 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,92 (4H, a), 2,77-2,84 (1H, m), 2,94-2,96 (4H, m a), 3,73-3,80 (7H, m a), 5,03 (1H, dd, J = 12,9, 5,6 Hz), 6,12-6,20 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,73-6,75 (1H, a), 7,22-7,45 (7H, m)

Tabla 16

Ej. N°		IEN-EN	Desplazamiento químico por RMN ( <sup>1</sup> H)
77		476 (M-H) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , 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 a), 6,30 (1H, td, J = 15,9, 7,1 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,31-7,48 (7H, m), 9,12 (1H, s a), 12,77 (1H, s a)
78		476 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 1,87-1,89 (4H, m), 2,61-2,66 (1H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,65-3,67 (4H, m), 4,07 (1H, dd, J = 11,5, 5,4 Hz), 6,22-6,30 (1H, m), 6,38 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,30 (4H, s), 7,32-7,45 (3H, m), 7,76 (1H, d, J = 6,6 Hz)
79		485 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , 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 = 7,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,58 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,24-7,37 (7H, m), 8,34 (2H, d, J = 4,9 Hz)
80		469 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 2,60-2,64 (1H, m), 2,74-2,81 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,69-4,73 (1H, m), 5,94 (1H, dd, J = 15,6, 6,1 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,65 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,23-7,27 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,42 (2H, d, J = 4,9 Hz)
81		469 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 2,60-2,66 (1H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,42 (3H, s), 4,04 (1H, dd, J = 11,0, 5,1 Hz), 6,22 (1H, td, J = 15,9, 7,1 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,71 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, dd, J = .3, 6,8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 4,6 Hz)
82		513 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,12 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,81-2,88 (1H, m), 2,94-3,011 (1H, m), 3,82 (3H, s), 5,05 (1H, td, J = 7,8, 5,4 Hz), 5,12-5,18 (1H, m), 6,10-6,18 (1H, m), 6,47-6,50 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,34 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (2H, d, J = 4,6 Hz)
83		497 (M-H) <sup>-</sup>	CDCl <sub>3</sub> , δ 1,13 (3H, s), 1,16 (3H, s), 2,60-2,64 (1H, m), 2,71-2,78 (1H, m), 4,68 (1H, td, J = 7,3, 4,6 Hz), 5,20 (1H, td, J = 13,7, 6,6 Hz), 5,97 (1H, dd, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,60 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24-7,33 (3H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,38 (2H, d, J = 4,9 Hz)
84		497 (M-Na) <sup>-</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> , δ 1,07 (3H, s), 1,09 (3H, s), 2,63-2,67 (1H, m a), 2,78-2,80 (1H, m a), 4,04 (1H, m a), 5,04-5,08 (1H, m), 6,25-6,29 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,61 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37-7,41 (1H, m), 7,46 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, s a), 8,27 (2H, d, J = 4,4 Hz)

## Ejemplo 85

## Evaluación farmacocinética en ratas

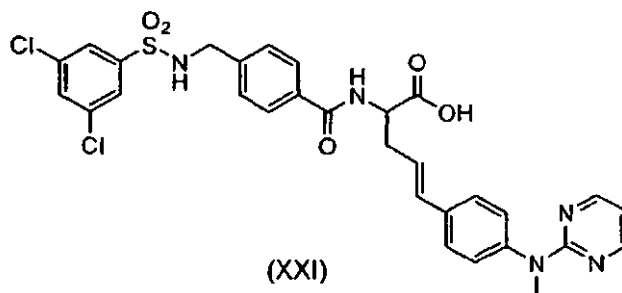
5 Cada compuesto se disolvió a una concentración de 0,5 mg/ml en PBS o en PEG al 10% que contenía PBS. El compuesto se administró por vía oral o por vía intravenosa a ratas SD macho (de 7 a 9 semanas de edad). Se recogió sangre de la vena de la cola en puntos de tiempo de hasta 8 horas después de la administración, y se recogió plasma sanguíneo por centrifugación de cada muestra de sangre obtenida. El plasma sanguíneo se trató  
10 previamente usando el procedimiento extracción en fase sólida, y la concentración del compuesto se analizó por CL/EM/EM (modo de IEN negativa).

15 Los parámetros farmacocinéticos obtenidos se resumen en la Tabla 17. Como Compuesto Comparativo, se usó ácido 2-[4-((3,5-diclorobenzensulfonilamino)metil)benzoilamino]-5-(4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil)pento-4-eno (XXI) descrito en el documento WO 99/26923.

Tabla 17

Ejemplo N°	BA(%)	CL <sub>tot</sub> (ml/h/kg)
4	55,0	607
6	68,5	1185
22	61,7	306
24	42,3	756
28	80,6	895
70	63,4	532
81	52,1	1019
Compuesto Comparativo	1,7	1284

["BA" en la Tabla 17 significa biodisponibilidad, y "CL<sub>tot</sub>" significa aclaramiento total].



20 Como es evidente a partir de la Tabla 17, los compuestos en la presente invención tienen excelentes biodisponibilidades. Además, tienen una excelente estabilidad *in vivo*, por lo que la frecuencia de administración y la dosis pueden reducirse.

## Ejemplo 86

## 25 Medición del efecto inhibitor en las funciones de los leucocitos

Las células Jurkat que son una línea celular proveniente de un linfoma de linfocitos T agudo humano se dejaron reaccionar con BCECF-AM a 37 °C durante 20 minutos para marcar por fluorescencia las células. Las células Jurkat  
30 marcadas por fluorescencia se dejaron reaccionar con células de expresión de ligandos o con un placa de ligandos inmovilizados 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 la intensidad de la fluorescencia se midió con Cytoflow 2300 (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 Jurkat antes del inicio de la reacción de adhesión. En la  
35 Tabla 18, se muestra el CI<sub>50</sub> de cada compuesto.

Tabla 18

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> (μM)
4	0,247
5	0,100
8	0,069
10	0,220
12	0,220
22	0,160
24	0,220
26	0,036
28	0,056
29	0,041
31	0,041
35	0,088
37	0,160
39	0,071
41	0,950
45	0,890
47	0,930
49	0,079
51	0,100
53	0,120
55	0,420
57	0,110
59	0,043
61	0,033
67	0,280
69	0,530
78	0,054
81	0,082
84	0,030

5 Como es evidente a partir de la Tabla 18, los compuestos en la presente invención inhiben claramente las funciones de los leucocitos implicados en el desarrollo de enfermedad inflamatoria del intestino, por lo que muestran acciones terapéuticas y/o profilácticas frente a una enfermedad inflamatoria del intestino.

#### Ejemplo 87

10 Medición del efecto inhibitor en la producción de mediadores inflamatorios por leucocitos

15 Una mezcla de sangre periférica humana y dextrano al 3% que contenía una solución salina fisiológica se dejó en reposo durante 30 minutos y después la capa superior se recuperó. La capa superior se superpuso en Histopaque 1077 (SIGMA), y el producto resultante se centrifugó a 1400 rpm durante 30 minutos. El sobrenadante se retiró por aspiración y al precipitado se le añadió un tampón para preparar una suspensión neutrófila ( $4 \times 10^5$  células/ml). A la suspensión neutrófila se le añadió ionomicina y la mezcla se incubó a 37 °C durante 30 minutos seguido de cuantificación de leucotrieno B4 por EIA (Amersham, Biotrak EIA system). Cada compuesto de ensayo se añadió a la suspensión neutrófila antes de añadir ionomicina. En la Tabla 19, se muestra el Cl<sub>50</sub> de cada compuesto.

Tabla 19

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub> (μM)
4	52,3
6	5,63
22	176
28	7,40
33	16,3
67	30,0

20 Como es evidente a partir de la Tabla 19, los compuestos en la presente invención inhiben la producción de mediadores inflamatorios por leucocitos implicados en el desarrollo de una enfermedad inflamatoria del intestino, por lo que muestran acciones terapéuticas y/o profilácticas frente a una enfermedad inflamatoria del intestino.

Ejemplo 88

Efecto inhibitor de compuestos en un modelo de ratón de colitis inducida por dextrán sulfato sódico (DSS) (1)

5 Se dejó que ratones BALB/c hembra (Charles River, Japón) de 7 a 9 semanas de edad bebieran en libertad dextrán sulfato sódico al 3% en p/v (DSS) durante 8 días para inducir colitis. Se dejó que el grupo (de fondo) no inducido bebiera libremente agua destilada esterilizada. El compuesto que se ha descrito en el Ejemplo 28 se administró por vía oral a los ratones a una dosis de 5 mg/kg, y los compuestos que se han descrito en el Ejemplo 4, el Ejemplo 22 y el Ejemplo 78 se administraron por vía oral a los ratones a una dosis de 15 mg/kg al día. El día 8 desde el inicio de la bebida, se puntuó la consistencia de las heces (0: heces normales, 2: heces sueltas, 4: diarrea) usando el procedimiento descrito por Murthy y col. (véase, por ejemplo, Dig Dis Sci., 38, 1722 (1993)).

15 La puntuación del grupo no inducido fue 0, mientras que la puntuación del grupo de colitis inducida fue de 1,0 a 1,8. Por otro lado, las puntuaciones de los grupos que recibieron los compuestos fueron inferiores a la puntuación del grupo de colitis inducida, lo que muestra la mejora evidente de los síntomas. La tasa de mejora por el compuesto que se ha descrito en el Ejemplo 28 fue del 71%, la del compuesto que se ha descrito en el Ejemplo 4 fue del 44%, la del compuesto que se ha descrito en el Ejemplo 22 fue del 67%, y la del compuesto que se ha descrito en el Ejemplo 78 fue del 40%.

20 Como es evidente a partir de los resultados, los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto terapéutico sobre una enfermedad inflamatoria del intestino.

Ejemplo 89

25 Efecto inhibitor de compuestos en un modelo de ratón de colitis inducida por dextrán sulfato sódico (DSS) (2)

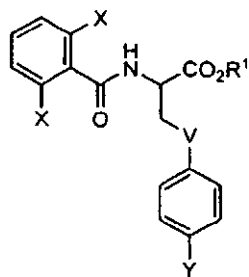
30 Se dejó que ratones BALB/c hembra (Charles River, Japón) de 7 a 9 semanas de edad bebieran en libertad dextrán sulfato sódico al 3% en p/v (DSS) durante 5 a 7 días, y después que bebieran libremente agua destilada esterilizada durante 5 días. El procedimiento se repitió 3 veces para inducir la colitis. Se dejó que el grupo (de fondo) no inducido bebiera libremente agua destilada esterilizada. Los compuestos que se han descrito en los Ejemplos 81 y 84 se administraron por vía oral a los ratones a una dosis de 5 mg/kg, respectivamente, cada día desde el Día 27 hasta el Día 31 después del inicio de la bebida, y se puntuó la consistencia de las heces (0: heces normales, 2: heces sueltas, 4: diarrea) usando el procedimiento descrito por Murthy y col. (véase, por ejemplo, Dig Dis Sci., 38, 1722 (1993)).

35 La puntuación del grupo no inducido fue 0, mientras que la puntuación del grupo de colitis inducida fue de 1,6 a 1,7. Por otro lado, se demostró que las puntuaciones de los grupos que recibieron los compuestos fueron inferiores a la puntuación del grupo de colitis inducida, lo que muestra la mejora evidente de los síntomas. Las tasas de mejora por los compuestos que se han descrito en el Ejemplo 81 y el Ejemplo 84 fueron el 68,8% y el 82,4%, respectivamente

40 Como es evidente a partir de los resultados, los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto terapéutico sobre una enfermedad inflamatoria del intestino.

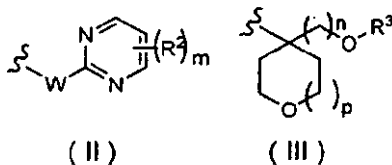
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

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



(II)

(III)

- 10 (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 un número entero de 0 ó 1;  
 $p$  representa un número entero de 0 a 2;  
 $W$  representa  $-O-$  o  $-N(R^4)-$   
 (en la que  
 $R^4$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_5$ , alquenoilo  $C_3-C_6$ , fenilo, bencilo, bencilo sustituido con uno o dos  $R^5$ ,  
 20 tetrahidropiraniilo,  $-(CH_2)_q-O-CH_3$ , piridilmetilo,  $-(CH_2)_q-CN$ , cicloalquilmetilo  $C_4-C_7$  o tiazol-4-ilmetilo;  
 $R^5$  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.

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

$V$  es  $-CH=CH-$ ;  
 cuando  $Y$  se representa por la Fórmula (II),  $m$  es 0; y  
 cuando  $Y$  se representa por la Fórmula (III),  $p$  es 1.

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

- 35  $R^1$  es hidrógeno;  
 cuando  $Y$  se representa por la Fórmula (II),  $W$  es  $-N(R^4)-$  y  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_3$ , cianoetilo, tetrahidropiraniilo o fenilo; y  
 cuando  $Y$  se representa por la Fórmula (III),  $n$  es 0 y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_3$ .

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que en la Fórmula (I),  $X$  son independientemente cloro o metilo;  
 $V$  es  $trans -CH=CH-$ ;  
 cuando  $Y$  se representa por la Fórmula (II),  $W$  es  $-N(R^4)-$  y  $R^4$  es metilo o isopropilo; y  
 cuando  $Y$  se representa por la Fórmula (III),  $R^3$  es metilo.

- 45 5. Un producto farmacéutico que comprende dicho compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del

mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad inflamatoria del intestino que comprende dicho compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 5