

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 015 068**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34	(2006.01)	C07D 275/03	(2006.01)
C07D 209/42	(2006.01)	C07D 277/56	(2006.01)
C07D 213/78	(2006.01)	C07D 333/12	(2006.01)
C07D 231/14	(2006.01)	C07D 333/24	(2006.01)
C07D 233/18	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)
C07D 239/557	(2006.01)		
C07D 241/18	(2006.01)		
C07D 249/08	(2006.01)		
C07D 257/04	(2006.01)		
C07D 261/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2022** **PCT/SE2022/051131**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2023** **WO23101595**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2022** **E 22822701 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025** **EP 4405334**

54 Título: **Inhibidores de sortilina**

30 Prioridad:

02.12.2021 SE 2151469

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

29.04.2025

73 Titular/es:

SORTINA PHARMA AB (100.00%)
Erik Dahlbergsgatan 11 A
411 26 Göteborg, SE

72 Inventor/es:

RHOST, SARA;
LANDBERG, GÖRAN;
WESTERLUND, CHRISTER y
OLSSON, THOMAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 015 068 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

Inhibidores de sortilina

Sector de la técnica

La presente invención se refiere en general a compuestos adecuados como inhibidores de sortilina y a usos de estos.

5 Estado de la técnica

La sortilina es una proteína transmembrana de tipo I que actúa tanto como receptora de varios ligandos como en la clasificación de la carga desde la red trans-Golgi (TGN) hasta los endosomas tardíos y los lisosomas para su degradación. La sortilina se une a la proteína secretada progranulina (PGRN) y la dirige hacia la degradación lisosomal, de este modo regula negativamente los niveles extracelulares de la PGRN. La PGRN es una proteína secretada, similar a un factor de crecimiento, trófica y antiinflamatoria, que también desempeña un papel como adipocina involucrada en la obesidad inducida por la dieta y la resistencia a la insulina.

La carencia de la PGRN representa aproximadamente el 25 % de todas las formas hereditarias de demencia frontotemporal (DFT), una enfermedad neurodegenerativa de aparición temprana. Los pacientes con mutaciones heterocigotas de pérdida de función en la PGRN tienen unos niveles extracelulares de la proteína reducidos en aproximadamente un 50 % e invariablemente desarrollarán FTD, lo que convierte a la PGRN en un gen causal de la enfermedad. Además, se han identificado alelos mutantes PGRN en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Es importante destacar que la PGRN actúa de manera protectora en varios modelos de enfermedad: el aumento de los niveles de PGRN acelera la recuperación conductual de la isquemia, suprime los déficits locomotores en un modelo de enfermedad de Parkinson, atenúa la patología en un modelo de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y artritis y previene los déficits de memoria en un modelo de enfermedad de Alzheimer.

La sortilina también se une a las proneurotrofinas, tal como el factor de crecimiento nervioso (pro-NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (pro-BDNF) y la proneurotrofina-3, que albergan un prodominio y típicamente son proapoptóticas. Dichos precursores de proneurotrofina se liberan durante el estrés, y la sortilina participa en la regulación de su liberación, así como en la estimulación de la apoptosis junto con p75NTR.

La sortilina también se une directamente a p75NTR. La sortilina se une además a la neurotensina en una región que se superpone parcialmente con la unión de la PGRN y, por lo tanto, a veces también se la denomina receptor NTR3. La sortilina también interactúa con los receptores de Trk NTRK1, NTRK2 y NTRK3 y puede regular su transporte y señalización axonal anterógrada. La sortilina también interactúa con el procesamiento y tráfico de la proteína precursora amiloide (APP) y la producción resultante de péptidos beta-amiloides patológicos, y regula su funcionamiento. Se ha demostrado que la sortilina se une a las apolipoproteínas y a la lipoproteína lipasa y, por tanto, la carencia da lugar a una reducción de la liberación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) del hígado y a una reducción del colesterol. La sortilina también se ha visto implicada en la unión directa a la APP y también a la enzima procesadora de APP, la beta-secretasa 1 (BACE1). La sortilina también se une a la apolipoproteína E (APOE) y al péptido beta-amiloide. También se ha demostrado que la sortilina se une y regula los niveles extracelulares de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), que dirige el receptor de lipoproteína de baja densidad para su degradación en los lisosomas, lo que resulta en un aumento de los niveles de colesterol de la lipoproteína de baja densidad (LDL).

Cuando está presente en vesículas intracelulares, tal como los endosomas, el dominio extracelular aminoterminal de la sortilina se dirige hacia el lumen, donde está presente la carga de la vesícula. Sin embargo, el dominio intracelular/citoplasmático carboxiterminal de la sortilina se une a una serie de proteínas adaptadoras que regulan su tráfico desde la superficie y dentro de los compartimentos intracelulares. Estos incluyen la proteína adaptadora de clatrina 2 (AP2) y el complejo retrómero/AP1, que modulan el movimiento desde los endosomas tempranos hasta el Golgi para el reciclaje, y la interacción con las proteínas de la familia GGA (se localizan en el Golgi, contienen gamma-EAR, se unen al factor de ribosilación de la ADP) para el movimiento desde el Golgi directamente a los endosomas tempranos, normalmente para su posterior degradación a través de los lisosomas. Así, la sortilina puede unirse a ligandos en su dominio luminal, al mismo tiempo que activa los adaptadores citoplasmáticos que determinan su destino para determinar destinos intracelulares, tales como la degradación de la PGRN y otros factores.

A través de sus diversas interacciones con proteínas, tales como la PGRN, se ha demostrado que la sortilina y sus múltiples ligandos están implicados en varias enfermedades, trastornos y afecciones, como FTD, ELA, fenotipos ELA-FTD, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, trastornos neuropsiquiátricos, demencia vascular, convulsiones, distrofia retiniana, degeneración macular senil, glaucoma, lesión cerebral traumática, envejecimiento, convulsiones, cicatrización de heridas, accidente cerebrovascular, enfermedades relacionadas con la dermatología, enfermedades autoinmunes, artritis, enfermedades vasculares ateroscleróticas y cánceres (WO 2009/140972, WO 2014/114779, WO 2016/164637, Breast Cancer Research 2018 20: 137, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020 30: 127403).

En consecuencia, existe una necesidad de compuestos terapéuticos que se unan a la sortilina y bloqueen la unión de la sortilina a sus ligandos, tal como la PGRN, o modulen de otro modo la concentración eficaz de los ligandos, para

tratar una o más enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con la actividad de la sortilina.

Compendio

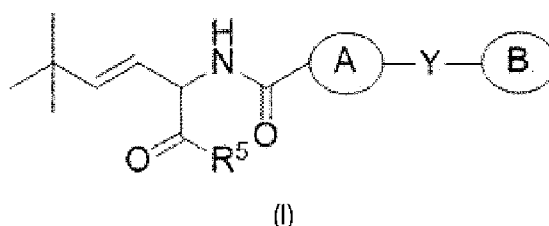
Es un objetivo general proporcionar compuestos terapéuticos que se unan a la sortilina y bloqueen la unión de la sortilina a sus ligandos, tal como la PGRN.

- 5 Un objetivo particular es proporcionar compuestos terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con la actividad de la sortilina.

Estos y otros objetivos se cumplen mediante realizaciones como las que se divulgan en la presente memoria.

La invención se define en las reivindicaciones independientes. En las reivindicaciones dependientes se definen realizaciones adicionales de la invención.

- 10 Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:



en el que

- 15 A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, o un anillo heterocíclico o heteroaromático bicíclico de 8 a 10 eslabones con 1 o 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O;

Y está ausente, O-, -OCH₂-, -CH₂-, -NR³-, o -CH(NH₂)-;

- 20 B está ausente o es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

Z es halógeno; y

- 25 R⁵ es hidroxilo o alcoxi de C₁-C₄.

o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según los párrafos anteriores y por lo menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 30 Otros aspectos de la invención se refieren a un compuesto según los párrafos anteriores para su uso como
medicamento, para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer y para su uso en la prevención o el tratamiento
de una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad psiquiátrica, una enfermedad de la neurona motora,
neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación, aterosclerosis, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares,
35 enfermedades relacionadas con la dermatología, enfermedades autoinmunes, preferiblemente la enfermedad de
Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

La presente invención también se refiere a un intermedio para la producción de un compuesto según los párrafos anteriores. El intermedio se selecciona del grupo que consiste en:

ácido (*E*)-2-[(*p*-metoxifenil)metil]amino}-5,5-dimetil-3-hexenoico;

(*E*)-2-[[(*p*-metoxifenil)metilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo; y

- 40 (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo.

Los compuestos de la invención son inhibidores eficaces de la sortilina y se unen a la sortilina con una alta afinidad.

La unión de los inhibidores de sortilina a la sortilina bloquea o por lo menos inhibe significativamente la unión de otros ligandos, tal como la progranulina (PGRN), a la sortilina. Los inhibidores de sortilina se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con dicha unión del ligando a la sortilina.

Breve descripción de los dibujos

- 5 Las realizaciones, junto con los objetos y ventajas adicionales de la misma, puede entenderse mejor haciendo referencia a la descripción siguiente tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:
- Las Figs. 1A a 1S ilustran la unión de compuestos a la sortilina utilizando el ensayo de unión competitiva a la neurotensina con polarización por fluorescencia (FPA).
- 10 Las Figs. 2A a 2D ilustran que la formación de esferas secundarias inducida por progranulina se reduce utilizando pequeñas moléculas dirigidas a la sortilina.
- Las Figs. 3A a 3I ilustran que el compuesto de referencia RC3, pero no los inhibidores de sortilina SI1, SI5, SI8, SI25, SI32, SI39, SI51 y SI62, tiene propiedades agonistas en la formación de esferas.
- Las Figs. 4A a 4I ilustran la viabilidad de las células cuando se exponen al compuesto de referencia RC3 y a los inhibidores de sortilina SI1, SI5, SI8, SI25, SI32, SI39, SI51 y SI62.
- 15 La Fig. 5 ilustra que el inhibidor de sortilina SI5 redujo la formación de esferas en células cancerosas de colon (SC).
- La Fig. 6 ilustra que el inhibidor de sortilina SI62 redujo la formación de esferas en células cancerosas de melanoma (MeS).
- La Fig. 7 ilustra que el compuesto de referencia RC3 induce la metástasis pulmonar en un modelo de xenoinjerto de MDA-MB 231 *in vivo*.
- 20 La Fig. 8 ilustra que el inhibidor de sortilina SI5 no induce la metástasis pulmonar en un modelo de xenoinjerto de MDA-MB 231 *in vivo*.

Descripción detallada

La presente invención se refiere en general a inhibidores de sortilina y usos de estos.

- 25 Los inhibidores de sortilina de la presente invención son capaces de unirse a la sortilina y bloquear o por lo menos inhibir significativamente la unión de otros ligandos, tales como la progranulina (PGRN), a la sortilina. Los inhibidores de sortilina se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con la actividad de la sortilina.
- 30 Los inhibidores de sortilina son conocidos en la técnica. El documento WO 2014/114779 y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2014, 24: 177-180 divulgan ácidos ftálicos con sustituyentes en el nitrógeno 5 estructuralmente no relacionados, que incluyen el ácido N-(6-metil-piridina-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico también conocido como AF38469. El AF38469 tiene en la literatura un valor de IC₅₀ documentado de 330 nM para la unión a la sortilina. En Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020, 30: 127403 se divulgan dos series de inhibidores que alteran la unión de la PGRN a la sortilina. Los mejores compuestos optimizados han informado valores de IC₅₀ de 20-90 nm.
- 35 Los inhibidores de sortilina de la presente invención difieren de los compuestos optimizados divulgados en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020, 30: 127403, entre otras cosas, por tener una fracción alifática insaturada en lugar de dicha fracción alifática saturada. Los datos experimentales presentados en la presente memoria muestran que la afinidad de unión de los inhibidores de sortilina puede aumentar inesperadamente (valores de IC₅₀ más bajos) cuando se comparan dos inhibidores de sortilina que pasan de una fracción alifática saturada a una fracción alifática insaturada.
- 40 Además, el AF38469 (denominado RC3 en la presente memoria) poseía propiedades agonistas de sortilina cuando se usaba solo, es decir, no en combinación con la PGRN. Estas propiedades agonistas dieron como resultado una mayor formación de células madre cancerosas (esferas) *in vitro* e indujeron metástasis pulmonar *in vivo*. Los inhibidores de sortilina de la presente invención no tienen estas propiedades agonistas del AF38469 sino que tienen propiedades antagonistas de la sortilina cuando se usan solos, lo que no da como resultado un aumento en la
- 45 formación de esferas sino más bien una reducción en la formación de esferas.

Definiciones

En la presente memoria se utilizan las abreviaturas siguientes:

ACN	acetonitrilo
ADP	Difosfato de adenosina

ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
ELA-DFT	Esclerosis lateral amiotrófica con demencia frontotemporal
AP1	Proteína adaptadora 1
AP2	Proteína adaptadora 2
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora amiloide
AZQ	Diaziquona
BACE1	Beta-secretasa 1
BCNU	Carmustina
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Br	Bromo
bs	Señal amplia
BSA	Albúmina de suero bovino
CaCl ₂	Cloruro de calcio
CCNU	Lomustina
CD ₃ OD	Metanol tetradeuterado
CHO	Ovario de hámster chino
Cl	Cloro
CO ₂	Dióxido de carbono
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Sulfóxido de hexadeuterodimetilo
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EtOH	Etanol
F	Flúor
FITC	Isotiocianato de fluoresceína
FTD	Demencia frontotemporal
FPA	Ensayo de unión con polarización por fluorescencia
g/mg	Gramo/miligramo
GGA	Factor de ribosilación de la ADP que contiene gamma-EAR y está localizado en el Golgi
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protones
h	Hora
H ₂	Gas hidrógeno
HATU	Hexafluorofosfato de azabenzotriazol-tetrametilurano
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanosulfónico
Etiqueta His6	Etiqueta de hexahistidina
H ₂ O	Agua

HCl	Ácido clorhídrico
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
Hz/MHz	Hercio/Megahercio
I	Yodo
IC ₅₀	Concentración inhibitoria máxima media
IC1-3	Compuesto intermedio 1-3
IMAC	Cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LC	Cromatografía de líquidos
LCMS	Espectrometría de masas de Cromatografía de líquidos
LDL	Lipoproteína de baja densidad
m	Multiplete
M/mM/μM	Molar/Milimolar/Micromolar
M ⁺	Ion de masa molecular con carga positiva
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MeCCNU	Semustina
ml/ml/μl/μL	Mililitro/Microlitro
mm/μm	Milímetro/Micrómetro
MMA	Amiotrofia monomérica
MNU	N-nitroso-N-metilurea
mol/mmol	Mol/Milimol
MSD	Detección de masas
MTBE	Éter metil- <i>tert</i> -butílico
N	Nitrógeno
nm	Nanómetro
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NOD	Diabético no obeso
NTR3	Receptor 3 de neurotensina
NTRK1	Receptor neurotrófico de tirosina quinasa 1
NTRK2	Receptor neurotrófico de tirosina quinasa 2
NTRK3	Receptor neurotrófico de tirosina quinasa 3
O	Oxígeno
O ₂	Gas oxígeno
Pd/C	Paladio sobre carbono
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio(//)
p75NTR	Receptor de neurotrofina p75

PBP	Parálisis bulbar progresiva
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PCSK9	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
PLS	Esclerosis lateral primaria
PMA	Atrofia muscular progresiva
PRGN	Progranulina
Pro-BDNF	Profactor neurotrópico derivado del cerebro
Pro-NGF	Profactor de crecimiento nervioso
P/S	Penicilina/Estreptomicina
PTSA	Ácido p-toluenosulfónico
RC1-3	Compuesto de referencia 1-3
RP-HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa
q	Cuarteto
s	Singlete
S	Azufre
SCID	Inmunodeficiencia combinada grave
SEM-Cl	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
SI1-48	Inhibidor de sortilina 1-48
AME	Atrofia muscular espinal
sSORT1	Sortilina secretada o soluble
t	Triplete
T ₃ P	Anhídrido del ácido n-propanofosfónico
TGN	Red trans-golgi
THF	Tetrahidrofurano
Ti(OEt) ₄	Etóxido de titanio (IV)
TLC	Cromatografía en capa fina
Receptores de Trk	Receptores de tirosina quinasa
UPLC	Cromatografía de líquidos de ultrarrendimiento
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
Vps10p	Proteína 10 de la clasificación de proteínas vacuolares

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo de C₁-C₄" incluye metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), propilo (-CH₂CH₂CH₃), isopropilo (-CH(CH₃)₂), butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₃), *sec*-butilo (-CH(CH₃)(CH₂CH₃)), isobutilo (-CH₂CH(CH₃)₂) y *tert*-butilo (-C(CH₃)₃).

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi de C₁-C₄" incluye metoxi (-OCH₃), etoxi (-OCH₂CH₃), propoxi (-OCH₂CH₂CH₃), isopropoxi (-OCH(CH₃)₂), butoxi (-OCH₂CH₂CH₂CH₃), *sec*-butoxi (-OCH(CH₃)(CH₂CH₃)), isobutoxi (-OCH₂CH(CH₃)₂) y *tert*-butoxi (-OC(CH₃)₃).

Tal como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). En una realización particular, el halógeno tal como se usa en la presente memoria incluye F, Cl y Br.

- 10 Tal como se usa en la presente memoria, el término "heteroátomo" se refiere a un átomo que no es de carbono y que reemplaza a un átomo de carbono en una estructura de anillo.

Según la invención, el heteroátomo se selecciona entre nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S). En una realización

particular, el heteroátomo se selecciona entre N y O. En una realización preferida, el heteroátomo es N.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "sortilina" puede referirse a una sortilina de longitud completa (también denominada sortilina inmadura), que comprende un péptido señal, un propéptido, un dominio Vps10p, un dominio 10CC, un dominio transmembrana y una cola citoplasmática grande, que tiene una secuencia de aminoácidos según la SEQ ID NO: 1, o puede referirse a una sortilina madura que comprende un dominio Vps10p, un dominio 10CC, un dominio transmembrana y una cola citoplasmática grande, que tiene una secuencia de aminoácidos según la SEQ ID NO: 2, o un fragmento, homólogo o variante de estos que existe de manera natural. La sortilina tal como se usa en la presente memoria también engloba la sortilina secretada o soluble (sSORT1), que carece del dominio transmembrana y de la cola citoplasmática grande. Se entiende que la sortilina es capaz de interactuar con la progranulina (PGRN) para formar un complejo sortilina/PGRN.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "progranulina" o "PGRN" es una proteína de 593 aminoácidos de longitud (SEQ ID NO: 3) y 68,5 kDa. La progranulina es una proteína precursora de la granulina. La escisión de la progranulina produce una variedad de productos de escisión activos más pequeños llamados granulina A, granulina B, granulina C, etc.

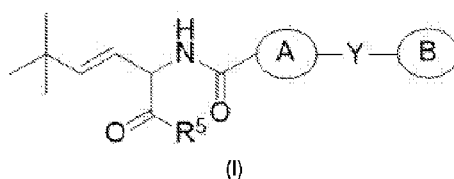
Tal como se usan en la presente memoria, los términos "antagonista de sortilina" o "inhibidor de sortilina" se refieren a un compuesto que interfiere, bloquea o en cualquier caso atenúa el efecto de la unión de la PGRN a una molécula de sortilina e impide o por lo menos inhibe la formación del complejo entre la sortilina y la PGRN. Los compuestos de la fórmula I como se describe en la presente memoria actúan como antagonistas o inhibidores de la sortilina al unirse a la sortilina.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "enantiómero" es uno de dos estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí y que no son superponibles (no son idénticos). Un solo átomo quiral o una característica estructural similar en un compuesto hace que ese compuesto tenga dos estructuras posibles que no son superponibles, cada una de las cuales es una imagen especular de la otra. Una muestra de un compuesto se considera enantiopura o enantioméricamente pura cuando tiene, dentro de los límites de detección, moléculas de una sola quiralidad.

Tal como se usan en la presente memoria, los términos "racemato" o "mezcla racémica" son una mezcla que tiene cantidades iguales de ambos enantiómeros de una molécula quiral.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares y no son enantiómeros. A diferencia de los enantiómeros, que son imágenes especulares entre sí y no superponibles, los diastereómeros no son imágenes especulares. Los diastereómeros tienen dos o más estereocentros y pueden tener diferentes propiedades físicas y reactividad. Tal como se usa en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" comprende formas de sal de adición de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de la invención son capaces de formar. Los compuestos que tienen propiedades básicas se pueden convertir en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables al tratar la forma básica con un ácido adecuado. Los ácidos ejemplares incluyen ácidos inorgánicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido benzoico, ácido ascórbico y similares. Los compuestos que tienen propiedades ácidas se pueden convertir en sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables al tratar la forma ácida con una base adecuada. Las formas de sal de adición de base adecuadas son las sales de sodio, potasio, calcio y sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoníaco, alquilaminas, benzatina y aminoácidos, tales como, p. ej., arginina y lisina. El término "sal de adición", tal como se usa en la presente memoria, también comprende solvatos que los compuestos y sales de estos son capaces de formar, tales como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I a continuación.



en el que,

A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, o un anillo heterocíclico o heteroaromático bicíclico de 8 a 10 eslabones con 1 o 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O;

Y está ausente, O-, -OCH₂-, -CH₂-, -NR³-, o -CH(NH₂)-;

5 B está ausente o es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

Z es halógeno; y

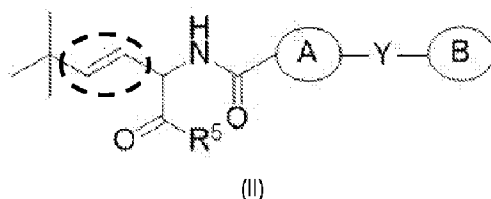
10 R⁵ es hidroxilo o alcoxi de C₁-C₄.

o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos, un profármaco de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particular se refiere a un compuesto de la fórmula I según los párrafos anteriores o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de la fórmula I son capaces de unirse a la sortilina con una alta afinidad (valor de IC₅₀ en el intervalo de nM). Los compuestos de la fórmula I son de este modo adecuados como inhibidores de sortilina. Estos inhibidores de sortilina de la invención son capaces de bloquear o por lo menos inhibir significativamente la unión de otros ligandos, tales como la PGRN, a la sortilina. Los inhibidores de sortilina se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con el eje PGRN-sortilina o la interacción entre sortilina y sus otros

20 ligandos. De hecho, los inhibidores de sortilina de la invención que tienen una fracción alifática insaturada, véase el anillo rayado en la fórmula II a continuación, tienen una mayor afinidad de unión a la sortilina en comparación con los compuestos de referencia optimizados que tienen una fracción alifática saturada (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020 30: 127403).



25 Los inhibidores de sortilina de la invención tienen además un efecto biológico como el observado en la reducción de la formación de células madre cancerosas (esferas). Dichas células madre cancerosas son una población de células cancerosas en general resistentes y agresivas al tratamiento que pueden sobrevivir o eludir la quimioterapia tradicional. Dichas células madre cancerosas podrían entonces generar un nuevo tumor resistente a la quimioterapia. Así pues, la presencia de células madre cancerosas en general da lugar a recurrencias del cáncer y metástasis, y de 30 este modo, a fracasos en el tratamiento. Esto significa que existe una necesidad general de atacar dichas células cancerosas agresivas. La PGRN ha sido identificada previamente como la más eficaz entre más de 500 citocinas para inducir células madre cancerosas y metástasis pulmonar en el cáncer de mama (Breast Cancer Research 2018 20: 137). Además, un subgrupo altamente maligno de células cancerosas coexpresa PRGN y sortilina (BMC Cancer 2021 21: 185). Los inhibidores de sortilina de la invención son capaces de inhibir estos efectos.

35 Y está, como se ha mencionado anteriormente, ausente, -O-, -OCH₂-, -CH₂-, -NR³-, o -CH(NH₂)-. Tal como se usa en la presente memoria -OCH₂- representa -OCH₂- y -CH₂O-. Así, según la invención, Y está ausente, O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂-, -NR³-, o -CH(NH₂)-.

En una realización, A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N y O, o un anillo heterocíclico o heteroaromático bicíclico de 8 a 10 eslabones con 1 o 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N y O. Así pues, los heteroátomos actualmente preferidos para el anillo heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A son átomos de nitrógeno y/o oxígeno. En una realización particular, A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 átomos de nitrógeno o un anillo heterocíclico o heteroaromático bicíclico de 8 a 10 eslabones con 1 o 2 átomos de nitrógeno. En esta realización particular, cualquier heteroátomo del anillo heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A son átomos de nitrógeno.

45 En una realización, A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, preferiblemente seleccionado entre N y O, y más preferiblemente N.

En una realización, A es un anillo heteroaromático o heterocíclico de 5 eslabones con 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N. En una realización

particular, A es un anillo heteroaromático de 5 eslabones con 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N. En otra realización particular, A es un anillo heterocíclico de 5 eslabones con 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N.

- 5 En otra realización, A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N. En una realización particular, A es un anillo aromático de 6 eslabones. En otra realización particular, A es un anillo heteroaromático de 6 eslabones con 1 a 2 N como heteroátomo(s). En una realización particular adicional, A es un anillo heterocíclico de 6 eslabones con 1 a 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, preferiblemente seleccionado entre N y O, y más preferiblemente N.

- 10 En una realización, A es un anillo heterocíclico o heteroaromático bicíclico de 8 a 10 eslabones con 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N. En una realización, A es un anillo heterocíclico o heteroaromático bicíclico de 9 eslabones con 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N. En una realización particular, A es un anillo heterocíclico bicíclico de 9 eslabones con 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N. En otra realización particular, A es un anillo heteroaromático de 9 eslabones con 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N.

- 15 En las realizaciones descritas anteriormente, el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno, y =O.

- 20 En una realización, A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y O, preferiblemente N, o un anillo heterocíclico bicíclico de 9 eslabones con 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O, preferiblemente N. El anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está, en esta realización, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno, y =O.

En una realización, cualquier sustituyente alquilo de C₁-C₄ del anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A se selecciona preferiblemente independientemente del grupo que consiste en metilo, isobutilo y *tert*-butilo.

- 25 En una realización, R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En una realización preferida, R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización preferida particular, ambos R¹ y R² son metilo.

En una realización preferida, el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CF₃, halógeno, y =O.

- 30 En una realización, Z se selecciona del grupo que consiste en F, Cl y Br. En una realización particular, Z es F o Cl. En una realización preferida particular, Z es F. En dicha realización particular, el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CF₃ y halógeno.

- 35 En una realización, un sustituyente halógeno del anillo A se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl y Br. En una realización particular, el sustituyente halógeno del anillo A es Cl o Br. En dicha realización particular, el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CF₃, -Cl y -Br.

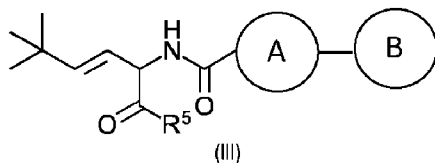
- 40 En una realización actualmente preferida, el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CF₃, -Cl y -Br.

Como se ha mencionado anteriormente, Y está ausente, -O-, -OCH₂-, -CH₂-, -NR³-, o -CH(NH₂)-. En caso de ausencia, Y representa una unión o enlace directo entre el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A y el anillo aromático o heteroaromático B, si está presente.

- 45 En una realización, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En una realización particular, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización particular preferida, R³ es hidrógeno.

En una realización particular, Y está ausente, -O-, -OCH₂-, -CH₂-, -NH-, o -CH(NH₂)-, o preferiblemente Y está ausente, -O-, -OCH₂-, -NH-, o -CH(NH₂)-. En otra realización particular, Y está ausente o es O. En una realización preferida, Y está ausente.

Así pues, en dicha realización, el compuesto está representado por la fórmula III a continuación.



en el que

5 A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, o un anillo heterocíclico o heteroaromático bicíclico de 8 a 10 eslabones con 1 o 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O;

10 B está ausente o es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

Z es halógeno; y

15 R⁵ es hidroxilo o alcoxi de C₁-C₄,

o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos, un profármaco de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización, B está ausente o es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N y O. Así pues, los heteroátomos actualmente preferidos para el anillo heteroaromático B son átomos de nitrógeno y/o oxígeno. En una realización particular, B está ausente o es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 átomos de nitrógeno. En esta realización particular, cualquier heteroátomo del anillo heteroaromático B son átomos de nitrógeno. En esta realización, el anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno, y =O.

30 En una realización, B está ausente, un anillo heteroaromático de 5 eslabones con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, preferiblemente seleccionado entre N y O, y más preferiblemente N, un anillo aromático de 6 eslabones o un anillo heteroaromático de 6 eslabones con 1 a 4 N como heteroátomo(s). En esta realización, el anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno, y =O.

En una realización, B está ausente.

En otra realización, B es un anillo aromático de 6 eslabones. El anillo aromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno, y =O.

35 En una realización adicional, B es un anillo heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N. El anillo heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno, y =O.

40 En una realización, B está ausente o es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR⁴ y =O. En una realización particular, B está ausente o es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N y O, preferiblemente N. El anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR⁴ y =O.

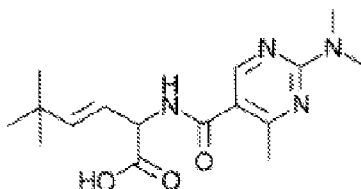
45 En una realización, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. Así pues, en dicha realización el sustituyente -OR⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo (-OH), metoxi (-OCH₃) y etoxi (-OCH₂CH₃). En una realización particular, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En una realización particular, el anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi o =O.

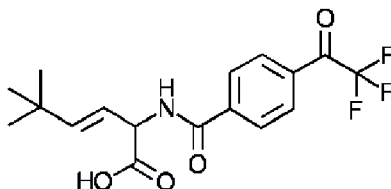
Como se ha mencionado anteriormente, R⁵ es hidroxilo o alcoxi de C₁-C₄. En una realización particular, R⁵ es hidroxilo o alcoxi de C₁-C₂, es decir, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y etoxi. En una realización particular preferida, R⁵ es hidroxilo.

En una realización, A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N. El anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O, preferiblemente seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, isopropilo, isobutilo, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CF₃, Cl y Br. En esta realización, Y está ausente, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂-, -NR³-, o -CH(NH₂)-. En esta realización, B está ausente, es un anillo aromático de 6 eslabones o un anillo heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, preferiblemente seleccionados entre N y O, y más preferiblemente N. El anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O, preferiblemente seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y =O. En esta realización, R⁵ es hidroxilo o alcoxi de C₁-C₄, preferiblemente hidroxilo o alcoxi de C₁-C₂ y más preferiblemente hidroxilo.

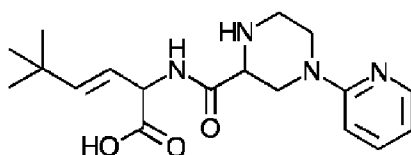
Los compuestos actualmente preferidos de la fórmula I incluyen los compuestos siguientes:



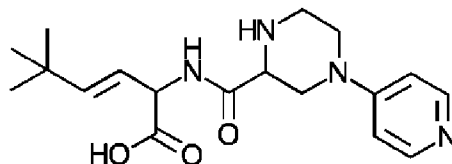
ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (inhibidor de sortilina 1 (SI1))



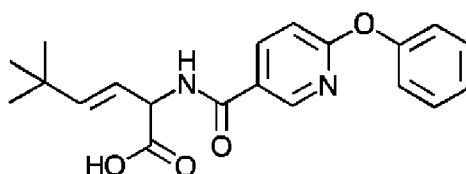
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI2)



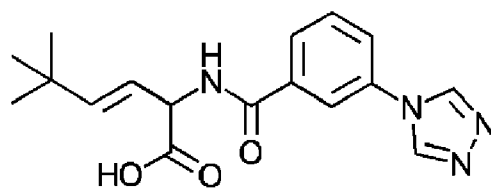
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI3)



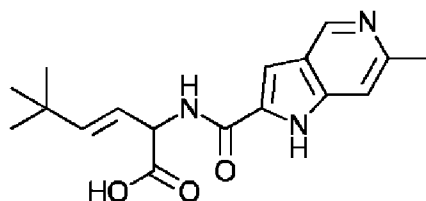
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI4)



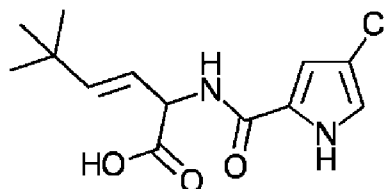
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI5)



ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI6)

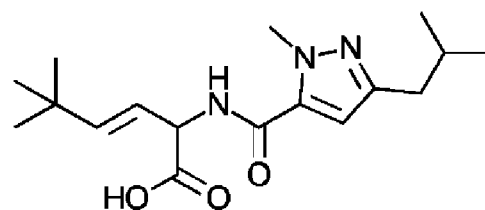


ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-5-diazainden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI7)

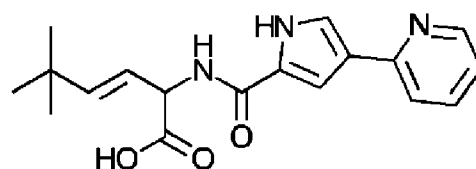


5

ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI8)

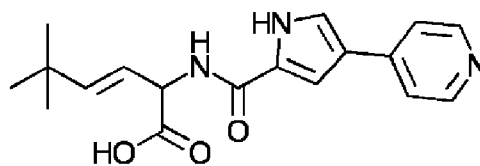


ácido (*E*)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI9)

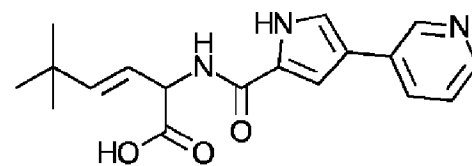


10

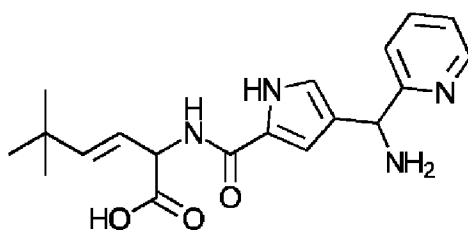
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-2-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI10)



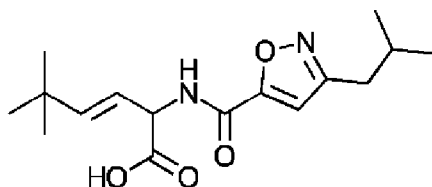
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-2-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI11)



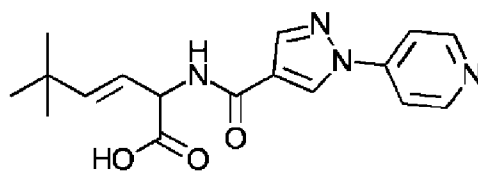
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(3-piridil)-2-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI12)



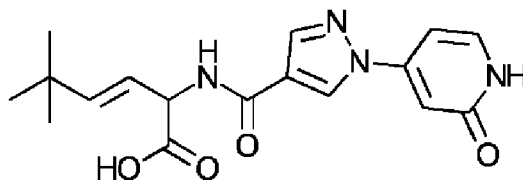
ácido (*E*)-2-[4-[amino(2-piridil)metil]-2-pirrolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI13)



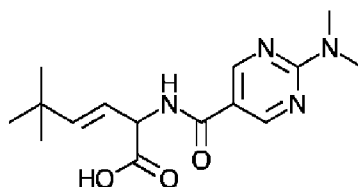
ácido (*E*)-2-(3-isobutil-5-isoxazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI14)



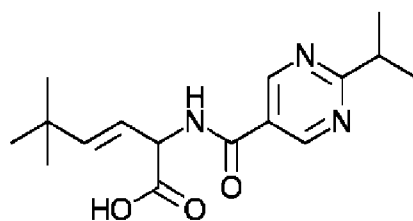
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(4-piridil)-4-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI15)



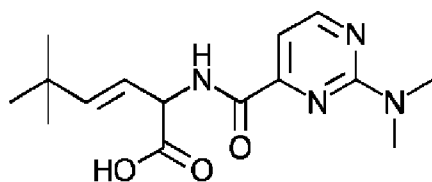
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(2-oxo-4-piridil)-4-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI16)



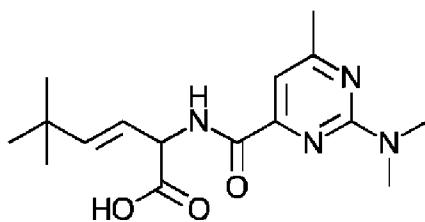
10 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI17)



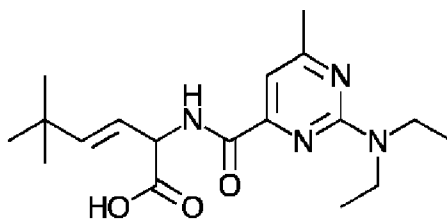
ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI18)



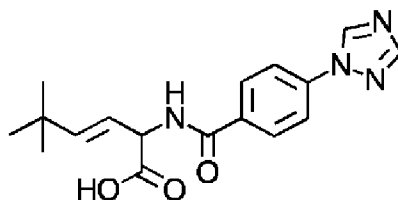
ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI19)



ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-6-metil-4-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI20)

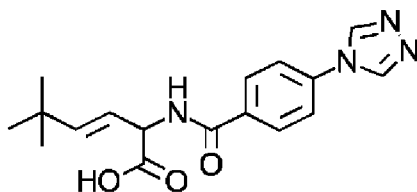


ácido (*E*)-2-[2-(dietilamino)-6-metil-4-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI21)

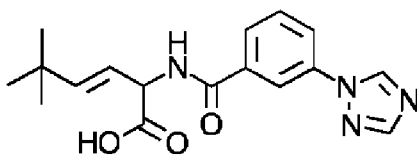


5

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI22)

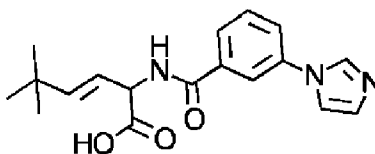


ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI23)

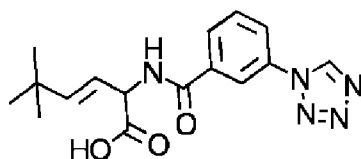


10

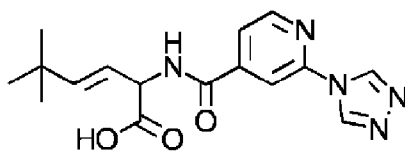
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI24)



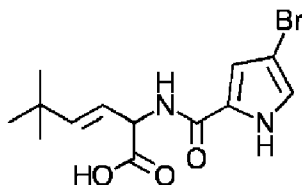
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI25)



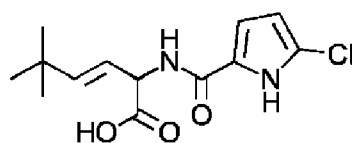
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-tetrazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI26)



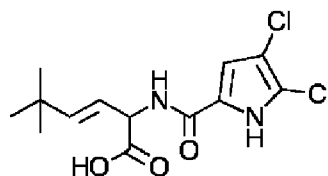
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[2-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)isonicotinoilamino]-3-hexenoico (SI27)



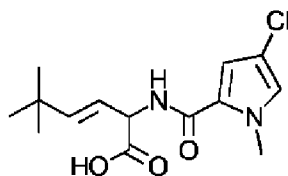
ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI28)



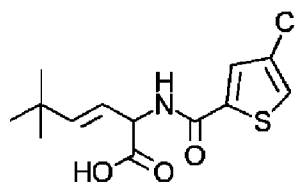
ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI29)



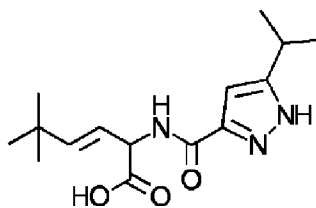
ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI30)



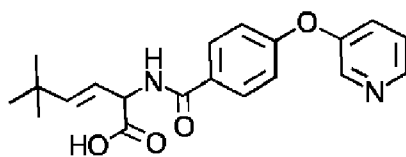
ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI31)



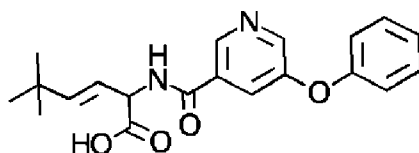
ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI32)



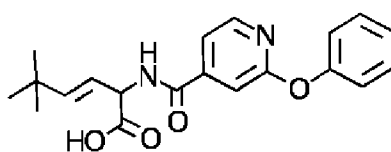
ácido (*E*)-2-(5-isopropilo-3-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI33)



ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI34)

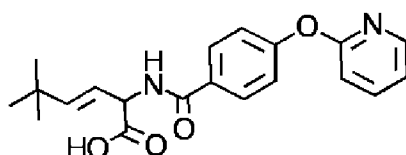


ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(5-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI35)

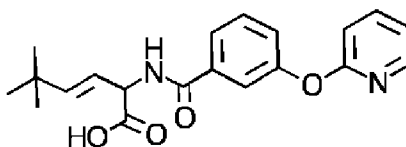


5

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxiisonicotinoilamino)-3-hexenoico (SI36)

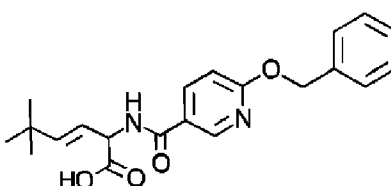


ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI37)

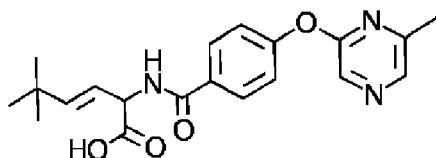


10

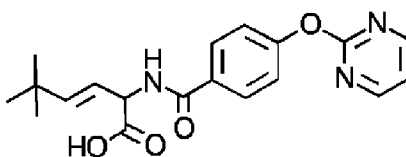
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI38)



ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI39)

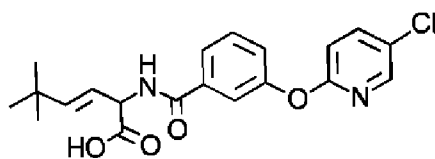


ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(6-metil-2-piraziniloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI40)

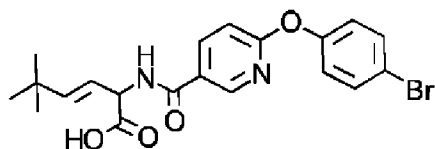


15

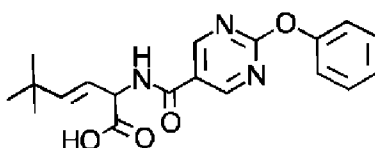
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-pirimidiniloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI41)



ácido (*E*)-2-[*m*-(5-cloro-2-piridiloxi)benzoylamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI42)

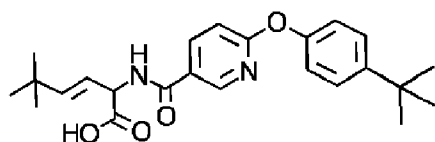


ácido (*E*)-2-[6-(*p*-bromofenoxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI43)

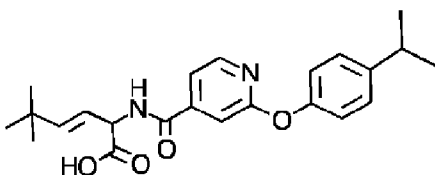


5

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI44)

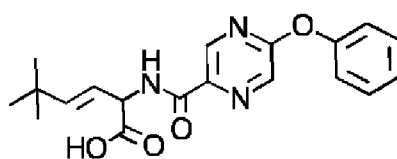


ácido (*E*)-2-[6-(*p*-(*tert*-butil)fenoxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI45)

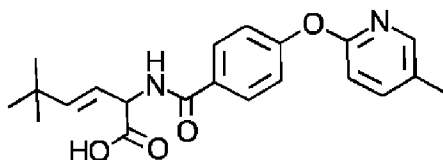


10

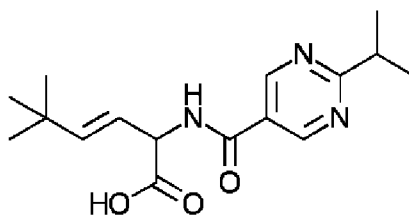
ácido (*E*)-2-[2-(*p*-cumeniloxi)isonicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI46)



ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(5-fenoxi-2-pirazinilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI47)

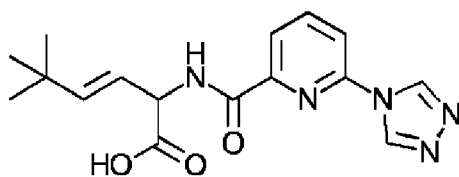


ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(5-metil-2-piridiloxi)benzoylamino]-3-hexenoico (SI48)

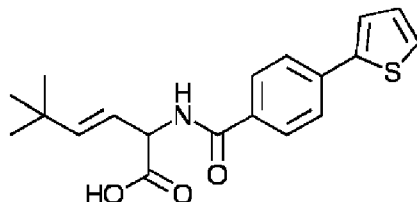


15

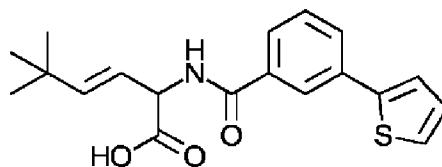
ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI49)



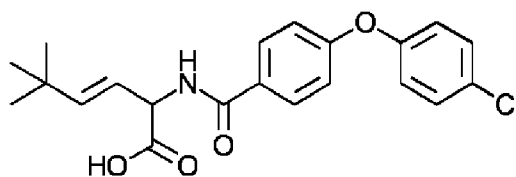
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[6-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-2-piridilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI50)



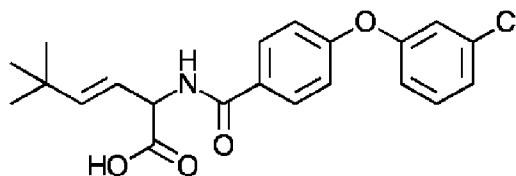
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI51)



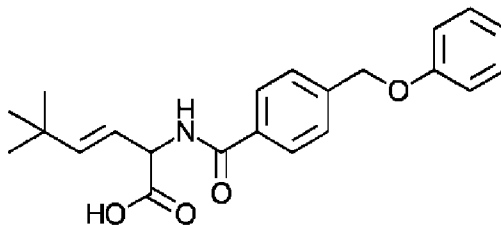
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI52)



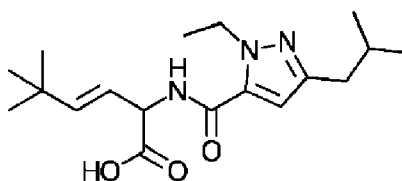
ácido (*E*)-2-[*p*-(*p*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI53)



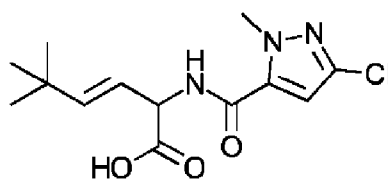
10 ácido (*E*)-2-[*p*-*m*-clorofenoxi]benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI54)



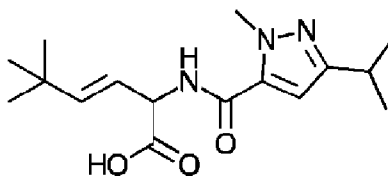
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(fenoximetil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI55)



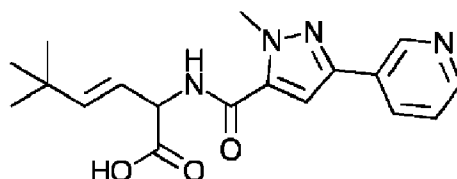
ácido (*E*)-2-(1-etil-3-isobutil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI56)



ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI57)

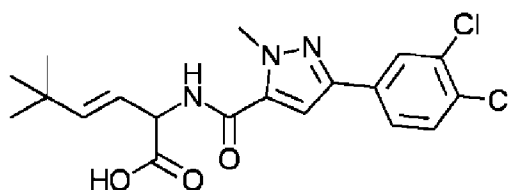


ácido (*E*)-2-(3-isopropilo-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI58)

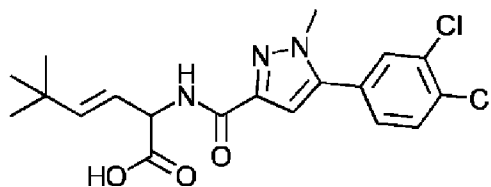


5

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-metil-3-(3-piridil)-5-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI59)

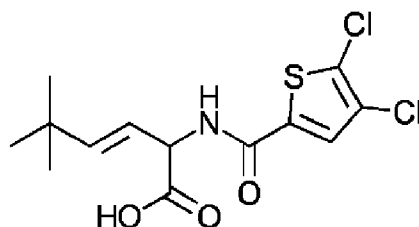


ácido (*E*)-2-[3-(3,4-diclorofenil)-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI60)

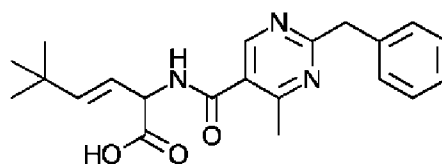


10

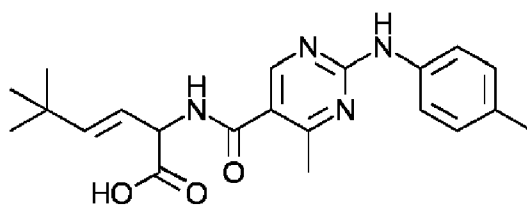
ácido (*E*)-2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI61)



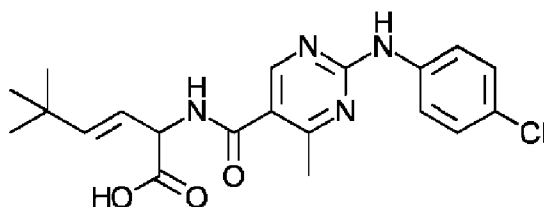
ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI62)



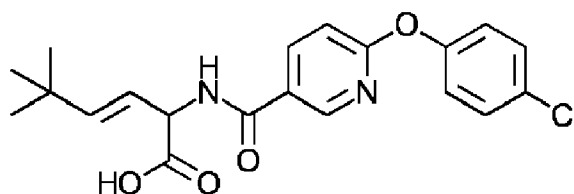
ácido (*E*)-2-(2-bencilo-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI63)



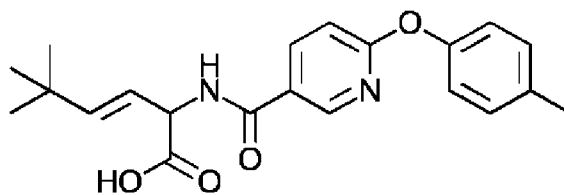
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-metil-2-(*p*-toluidino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI64)



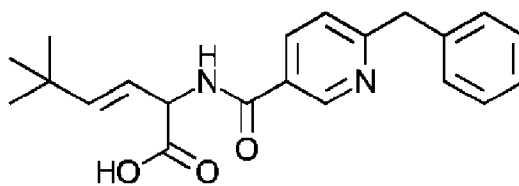
ácido (*E*)-2-[2-(*p*-clorofenilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI65)



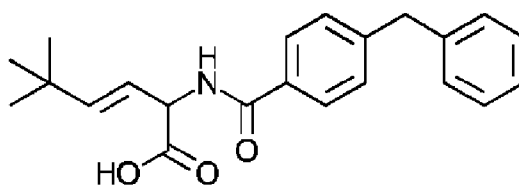
ácido (*E*)-2-[6-(*p*-clorofenoxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI66)



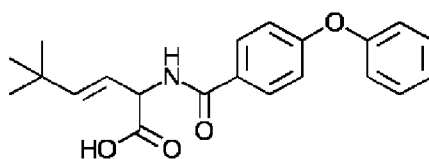
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[6-(*p*-toliloxi)nicotinoilamino]-3-hexenoico (SI67)



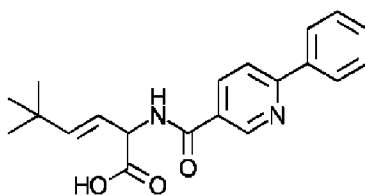
10 ácido (*E*)-2-(6-bencilnicotinoilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI68)



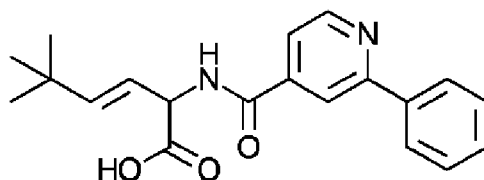
ácido (*E*)-2-(*p*-bencilbenzoilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI69)



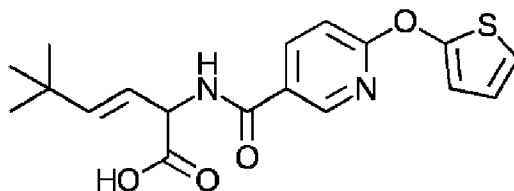
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(*p*-fenoxibenzoilamino)-3-hexenoico (SI70)



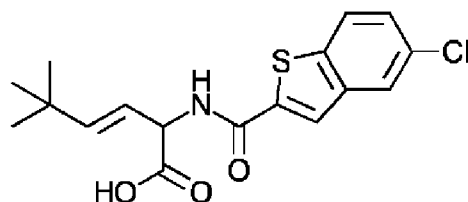
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenilnicotinoilamino)-3-hexenoico (SI71)



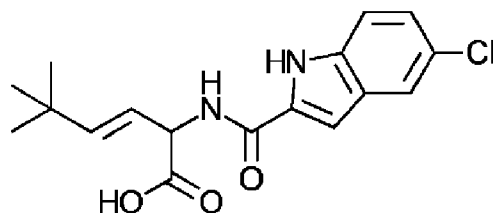
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenilisonicotinoilamino)-3-hexenoico (SI72)



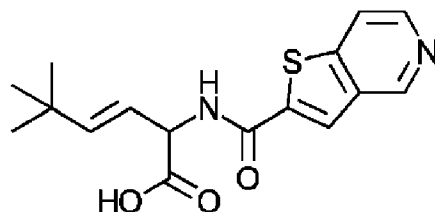
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[6-(2-tieniloxi)nicotinoilamino]-3-hexenoico (SI73)



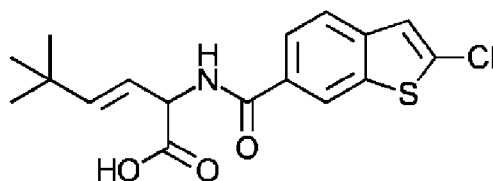
ácido (*E*)-2-(5-cloro-1-benzotiofeno-2-ilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI74)



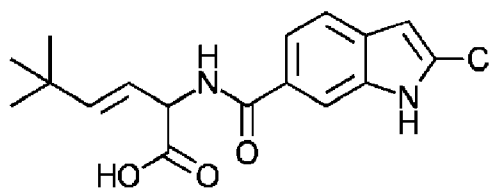
ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-indolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI75)



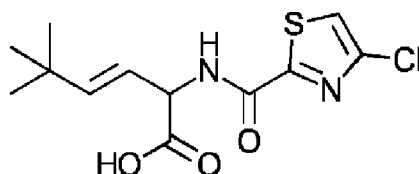
ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(1-tia-5-aza-2-indenilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI76)



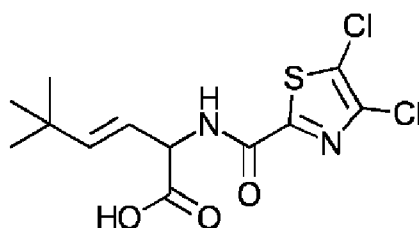
ácido (*E*)-2-(2-cloro-1-benzotiofeno-6-ilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI77)



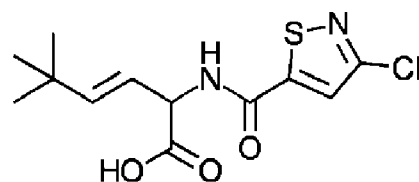
ácido (*E*)-2-(2-cloro-6-indolilcarbonylamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI78)



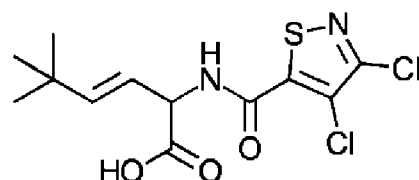
ácido (*E*)-2-(4-cloro-1,3-tiazol-2-ilcarbonylamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI79)



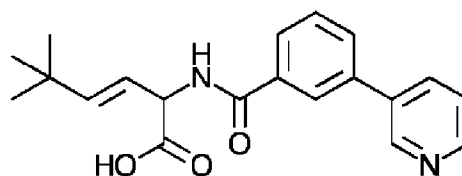
ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-1,3-tiazol-2-ilcarbonylamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI80)



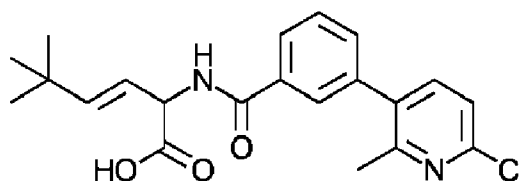
ácido (*E*)-2-(3-cloro-5-isotiazolilcarbonylamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI81)



ácido (*E*)-2-(3,4-dicloro-5-isotiazolilcarbonylamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI82)



ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(3-piridil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI83)



ácido (*E*)-2-[*m*-(6-cloro-2-metil-3-piridil)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI84)

o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos, un profármaco de estos o una de sus

sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular, los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen los compuestos siguientes:

- ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI1);
- 5 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI2);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI3);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI4);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI5);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI6);
- 10 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazainden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI7);
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-ácido 3-hexenoico (SI8);
- ácido (*E*)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI9);
- ácido (*E*)-2-[4-[amino(2-piridil)metil]-2-pirrolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI13);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(2-oxo-4-piridil)-4-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI16);
- 15 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI17);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI23);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI24);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI25);
- ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI28);
- 20 ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI29);
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI31);
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI32);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI34);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxiisonicotinoilamino)-3-hexenoico (SI36);
- 25 ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI39);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-pirimidiniloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI41);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI44);
- ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI49);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI51);
- 30 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI52);
- ácido (*E*)-2-[*p*-(*p*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI53);
- ácido (*E*)-2-[*p*-(*m*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI54);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(fenoximetil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI55);
- ácido (*E*)-2-(1-etil-3-isobutil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI56);
- 35 ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI57);
- ácido (*E*)-2-(3-isopropilo-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI58);
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-metil-3-(3-piridil)-5-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI59);

ácido (*E*)-2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI61);

ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI62);

o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos, un profármaco de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización particular, los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen los compuestos siguientes:

ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI1);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI2);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI3);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI4);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI5);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI6);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazainden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI7);

ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-ácido 3-hexenoico (SI8);

ácido (*E*)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI9);

o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos, un profármaco de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular preferida, los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen los compuestos siguientes:

ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI1);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI5);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI6);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazainden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI7);

ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI8);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI23);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI24);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI25);

ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI28);

ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI29);

ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI31);

ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI32);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI34);

ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI39);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI44);

ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI49);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI51);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI52);

ácido (*E*)-2-[*p*-(*p*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI53);

ácido (*E*)-2-[*p*-(*m*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI54);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(fenoximetil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI55);

ácido (*E*)-2-(1-etil-3-isobutil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI56);

ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI57);

5 ácido (*E*)-2-(3-isopropilo-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI58);

ácido (*E*)-2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI61);

ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI62);

10 o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos, un profármaco de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización particular preferida, los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen los compuestos siguientes:

ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI1);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI5);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI6);

15 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazainden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI7);

ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI8);

o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos, un profármaco de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización particular más preferida, los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen los compuestos siguientes:

ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI1);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI5);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI6);

25 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI8);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI24);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI25);

ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI28);

ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI31);

30 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI32);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI34);

ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI39);

ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI49);

ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI51);

35 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI52);

ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI57);

ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI62);

40 o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos, un profármaco de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto actualmente preferido de la invención es el ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI1) o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este, un profármaco de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de esta, un diastereómero de esta, un racemato de esta o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Otro compuesto actualmente preferido de la invención es el ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI5) o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este, un profármaco de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de esta, un diastereómero de esta, un racemato de esta o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 Otro compuesto actualmente preferido de la invención es el ácido (*E*)-5,5-dimetil-2[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI25), o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este, un profármaco de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de esta, un diastereómero de esta, un racemato de esta o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 Otro compuesto preferido de la invención es el ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI31), o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este, un profármaco de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de esta, un diastereómero de esta, un racemato de esta o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 Un compuesto preferido adicional de la invención es el ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI32), o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este, un profármaco de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de esta, un diastereómero de esta, un racemato de esta o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro compuesto preferido de la invención es el ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI39), o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este, un profármaco de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de esta, un diastereómero de esta, un racemato de esta o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 Otro compuesto preferido de la invención es el ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI51), o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este, un profármaco de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de esta, un diastereómero de esta, un racemato de esta o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 Un compuesto preferido adicional de la invención es el ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI52), o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este, un profármaco de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de esta, un diastereómero de esta, un racemato de esta o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 35 Otro compuesto preferido de la invención es el ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI62), o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este, un profármaco de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como un enantiómero de esta, un diastereómero de esta, un racemato de esta o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 40 Los compuestos de la presente invención se pueden fabricar, como se describe con más detalle en los Ejemplos 1 a 37 a continuación, a partir de un intermedio sintetizado como se divulga en las etapas 1-3 del Ejemplo 1. La presente invención también engloba dichos intermedios, es decir, los compuestos D, E y F del Ejemplo 1, y la síntesis de estos. Por tanto, la invención también se refiere a un intermedio para la producción de un compuesto de la fórmula I. El intermedio se selecciona del grupo que consiste en:

ácido (*E*)-2-[(*p*-metoxifenil)metil]amino}-5,5-dimetil-3-hexenoico; (compuesto intermedio 1, IC1);

(*E*)-2-[(*p*-metoxifenil)metil]amino}-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (IC2);

(*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (IC3)

- 45 En una realización, el intermedio es ácido (*E*)-2-[(*p*-metoxifenil)metil]amino}-5,5-dimetil-3-hexenoico (IC1). El IC1 se puede producir añadiendo ácido 2-*tert*-butil-*E*-vinilborónico a 4-metoxibencilamina en diclorometano seco seguido de monohidrato de ácido glioilico para obtener IC1 (etapa 1 del Ejemplo 1).

- 50 En otra realización, el intermedio es (*E*)-2-[(*p*-metoxifenil)metil]amino}-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (IC2). El IC2 se puede producir añadiendo ácido sulfúrico a una suspensión de IC1 en etanol para obtener IC2 (etapa 2 del Ejemplo 1).

En una realización preferida, el intermedio es (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (IC3). El IC3 se puede producir añadiendo una solución predisuelta de nitrato de amonio cérico en agua a una solución de IC2 en acetonitrilo para obtener IC3 (etapa 3 del Ejemplo 1).

Los inhibidores de sortilina de la presente invención son capaces de unirse a la sortilina con una alta afinidad (Figs. 1A-1K, 1O-1S, Tabla 1). De hecho, los inhibidores de sortilina de la invención tenían una afinidad de unión mayor que los compuestos de referencia optimizados (RC1 y RC2 en las Figs. 1L y 1M y la Tabla 1) con una fracción alifática saturada en lugar de una fracción alifática insaturada, véase el anillo sombreado en la fórmula II. Los inhibidores de sortilina de la invención son capaces además de bloquear o por lo menos inhibir significativamente la unión de otros ligandos, tales como la PGRN, a la sortilina. Esto significa que los inhibidores de sortilina de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas o caracterizadas por dicha unión de ligando a la sortilina y donde la ruptura o por lo menos la supresión de dicha unión de ligando a la sortilina es favorable para el paciente en términos del tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección.

Los inhibidores de sortilina de la invención pueden utilizarse por tanto como medicamento.

A través de sus diversas interacciones con proteínas, como PGRN, se ha demostrado que la sortilina y sus múltiples ligandos están implicados en diversas enfermedades, trastornos y afecciones, tales como la demencia frontotemporal (DFT), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), los fenotipos de ELA-DFT, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la depresión, los trastornos neuropsiquiátricos, la demencia vascular, las convulsiones, la distrofia retiniana, la degeneración macular senil, el glaucoma, la lesión cerebral traumática, el envejecimiento, las convulsiones, la cicatrización de heridas, el accidente cerebrovascular, la artritis, las enfermedades vasculares ateroscleróticas, las enfermedades relacionadas con la dermatología y las enfermedades autoinmunes (WO 2009/140972, WO 2014/114779, WO 2016/164637, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020 30: 127403).

Los inhibidores de sortilina de la invención se pueden utilizar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad psiquiátrica, una enfermedad de la neurona motora, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación, aterosclerosis, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con la dermatología o enfermedades autoinmunes.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de enfermedades neurodegenerativas incluyen FTD, ELA, fenotipos ELA-FTD, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, degeneración de la retina, degeneración de fotorreceptores inducida por luz, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de enfermedades psiquiátricas incluyen depresión, trastornos neuropsiquiátricos, epilepsia y trastorno bipolar.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de enfermedades de la neurona motora incluyen ELA, parálisis bulbar progresiva (PBP), parálisis pseudobulbar, atrofia muscular progresiva (PMA), esclerosis lateral primaria (PLS), atrofia muscular espinal (AME) y amiotrofia monomélica (MMA).

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de neuropatías periféricas incluyen la neuropatía diabética.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de dolor incluyen dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor posoperatorio y dolor inflamatorio.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de enfermedades neuroinflamatorias incluyen la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la esclerosis múltiple.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de hiperlipidemias incluyen hiperlipoproteinemia de tipo I, tal como síndrome de Buerger-Grutz, hiperlipoproteinemia primaria o hiperquilomicronemia familiar; hiperlipoproteinemia de tipo Na, tal como hipercolesterolemia poligénica o hipercolesterolemia familiar; hiperlipoproteinemia de tipo Nb, tal como hiperlipidemia combinada; hiperlipoproteinemia de tipo III, tal como disbetalipoproteinemia familiar; hiperlipoproteinemia de tipo IV, tal como hiperlipemia endógena; hiperlipoproteinemia de tipo V, tal como hipertrigliceridemia familiar. Otros ejemplos de enfermedades o trastornos causados por hiperlipidemia o que tienen un componente de hiperlipidemia incluyen aneurisma, angina de pecho, aterosclerosis, accidente o enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca congénita, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, miocardiopatía dilatada, disfunción diastólica, endocarditis, hipercolesterolemia, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica, prolapso de la válvula mitral, infarto de miocardio y tromboembolismo venoso.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de enfermedades relacionadas con la dermatología incluyen psoriasis, fibrosis dérmica y queratosis dérmica.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de enfermedades autoinmunes incluyen la psoriasis, la artritis reumatoide, la diabetes mellitus y las enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

El eje PGRN-sortilina también es importante para los cánceres. Con más detalle, las células cancerosas altamente malignas coexpresan PGRN y sortilina, lo que resulta en la formación de esferas (células madre cancerosas) y metástasis. El bloqueo o por lo menos la inhibición de la interacción entre PGRN y sortilina previene o por lo menos inhibe significativamente la formación de esferas (Ejemplo 42) y también puede reducir la metástasis (Breast Cancer Research 2018 20: 137). Se han encontrado niveles elevados de PGRN en diversos tipos de cáncer, incluidos, entre

otros, cáncer de mama, cáncer de vejiga, linfomas, cáncer biliar y cáncer de páncreas.

Los inhibidores de sortilina de la invención se pueden utilizar en la prevención o el tratamiento del cáncer.

5 En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de vejiga, linfomas, cáncer biliar, cáncer de colon, melanoma y cáncer de páncreas. En una realización preferida, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de colon y melanoma, más preferiblemente cáncer de mama.

En una realización particular, los inhibidores de sortilina de la invención se utilizan en la prevención o el tratamiento de la metástasis. Otros usos de los inhibidores de sortilina de la invención incluyen la prevención o el tratamiento de la formación de esferas y la inhibición de la formación y/o migración de células madre cancerosas.

10 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de sortilina según la invención y por lo menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en la presente memoria, excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable engloba diversos aditivos farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, excipientes, vehículos, diluyentes, adyuvantes, colorantes, aromas, conservantes, etc. que el experto en la materia consideraría utilizar al formular un inhibidor de sortilina de la invención para elaborar una composición farmacéutica.

15 Los excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y glicina; lubricantes, tales como sílice, talco, ácido esteárico, incluidas sus sales, y polietilenglicol; aglutinantes, tales como silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona; desintegrantes, tales como almidón, agar, ácido alginico y alginato de sodio; absorbentes; colorantes; agentes aromatizantes; edulcorantes; polipropilenglicol; 20 vehículos líquidos, tales como agua, solución salina fisiológica, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y aceite.

El por lo menos un excipiente, vehículo y/o diluyente es farmacéuticamente aceptable en términos de ser compatible con el inhibidor de sortilina de la invención (compuesto de la fórmula I) y cualquier otro ingrediente de la composición farmacéutica, y no perjudicial para un sujeto cuando se le administra la composición farmacéutica. Por ejemplo, se prefiere que la composición farmacéutica no contenga ningún material que pueda provocar una reacción adversa, tal como una reacción alérgica, cuando se administra a un sujeto.

25 En una realización, la composición farmacéutica comprende del 1 al 99 % en peso del por lo menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable y del 1 a 99 % en peso de por lo menos un inhibidor de sortilina de la invención.

30 La composición farmacéutica podría comprender un solo inhibidor de sortilina según la invención o múltiples inhibidores de sortilina según la invención, es decir, una mezcla de dos o más inhibidores de sortilina diferentes.

En una realización, la composición farmacéutica puede comprender por lo menos un segundo agente activo además del uno o más inhibidores de sortilina de la invención.

35 El por lo menos un segundo agente activo puede ser un agente activo utilizado tradicionalmente en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad de sortilina y la unión de ligando a la sortilina, tal como la unión de la PGRN a la sortilina. Así pues, el por lo menos un agente activo podría ser un agente activo utilizado en la prevención o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad psiquiátrica, una enfermedad de la neurona motora, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación, aterosclerosis, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con la dermatología o enfermedades autoinmunes.

40 En otra realización, el por lo menos un segundo agente activo es un agente citostático u otro agente anticancerígeno. Ejemplos no limitantes de dichos agentes citostáticos que podrían usarse en la composición farmacéutica incluyen agentes alquilantes, tales como mecloretamina, ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo, ifosfamida, busulfán, N-nitroso-N-metilurea (MNU), carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (MeCCNU), fotemustina, estreptozotocina, dacarbazina, mitozolomida, temozolomida, tiotepa, mitomicina, diaziquona (AZQ), cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; antimetabolitos, tales como metotrexato, pemetrexed, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, decitabina, azacitidina, fludarabina, nelarabina, cladribina, clofarabina, pentostatina, tioguanina y mercaptopurina; agentes antimicrotúbulos, tales como alcaloides de Vinca obtenidos a partir de Catharanthus roseus, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, podofilotoxina, etopósido y tenipósido; inhibidores de la topoisomerasa, tales como irinotecán, topotecán, camptotecina, etopósido, doxorubicina, mitoxantrona, tenipósido, novobiocina, merbarona y aclarrubicina; y antibióticos citotóxicos, tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, pirarubicina, aclarrubicina, mitoxantrona, actinomicina, bleomicina, mitomicina C y actinomicina.

50 En una realización particular, el por lo menos un segundo agente activo es progranulina.

La composición farmacéutica que comprende múltiples agentes activos puede formularse en una forma de dosificación unitaria que comprende los múltiples agentes activos o puede formularse como formas de dosificación separadas con

un agente activo respectivo. En el último caso, las múltiples formas de dosificación separadas pueden administrarse sustancialmente de manera simultánea o por separado, tal como de forma secuencial.

La composición farmacéutica podría ser una composición farmacéutica sólida, tal como una tableta, pastilla, polvo o gránulos, una composición farmacéutica semisólida, tal como supositorios; o una composición farmacéutica líquida, tal como una cápsula blanda o una solución inyectable.

El inhibidor de sortilina de la invención y en particular la composición farmacéutica que comprende por lo menos un inhibidor de sortilina de la invención pueden administrarse a un sujeto utilizando diversas vías de administración. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de dichas vías de administración incluyen la administración oral, intravenosa, tópica, intraperitoneal, nasal, bucal, sublingual o subcutánea, o la administración a través del tracto respiratorio. La composición farmacéutica de la invención puede formularse en función de la vía de administración particular. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de formulaciones de la composición farmacéutica incluyen tabletas, cápsulas, polvos, nanopartículas, cristales, sustancias amorfas, soluciones, parches transdérmicos, cremas (transdérmicas) o supositorios.

Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o como diagnóstico).

La presente invención también es un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad psiquiátrica, una enfermedad de la neurona motora, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación, aterosclerosis, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con la dermatología, enfermedades autoinmunes y cáncer. El método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de sortilina de la invención o una composición farmacéutica de la invención a un sujeto que lo necesita.

"Tratamiento" o "tratar" tal como se usa en la presente memoria significa la atención y cuidado de un sujeto con el propósito de combatir una enfermedad, un trastorno o una afección médica. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una enfermedad, trastorno o afección dada, que padece el sujeto, tal como la administración del inhibidor de sortilina o la composición farmacéutica de la invención para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para atenuar o aliviar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como también para prevenir la enfermedad, trastorno o afección. En dicho caso, se entenderá por prevención la atención y cuidado de un sujeto con el fin de combatir la enfermedad, trastorno o afección e incluye la administración del inhibidor de sortilina o la composición farmacéutica de la invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. El tratamiento puede realizarse de forma aguda o crónica.

"Una cantidad terapéuticamente eficaz" del inhibidor de sortilina o la composición farmacéutica de la invención tal como se usa en la presente memoria significa una cantidad suficiente para curar, inhibir, atenuar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad, trastorno o afección determinada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como cantidad terapéuticamente eficaz. Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, así como también de parámetros del sujeto, tal como peso, sexo, edad, estado general de salud del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosis adecuada puede lograrse mediante experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está dentro de las habilidades ordinarias de un médico o veterinario cualificado.

Un aspecto relacionado de la invención define el uso de un inhibidor de sortilina de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad psiquiátrica, una enfermedad de la neurona motora, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación, aterosclerosis, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedades relacionadas con la dermatología, enfermedades autoinmunes y cáncer.

El sujeto tratado con un inhibidor de sortilina o una composición farmacéutica de la invención es preferiblemente un sujeto humano. Sin embargo, la presente invención puede utilizarse con fines veterinarios administrando un inhibidor de sortilina o una composición farmacéutica de la invención a un mamífero no humano. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de dichos mamíferos no humanos incluyen perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ratas, ratones, conejos y cobayas.

Ejemplos

En la síntesis de los compuestos de la presente invención, como se describe a continuación, se utilizaron los siguientes equipos analíticos y cromatográficos.

Cromatografía de líquidos y espectrometría de masas (LCMS)-1: Agilent LC/MSD Trap XCT Plus;

LCMS-2: Agilent 6130 Single Quadrupole LCMS08UPD665M;

Cromatografía de líquidos de ultrarrendimiento (UPLC) MS: Waters ACQUITY UPLCMS SQD

Resonancia magnética nuclear de protones (^1H -RMN): Bruker Avance III HD (400 MHz)

Cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC): Shimadzu/ Prominence and Prominence -I series (L2145610638 AE)

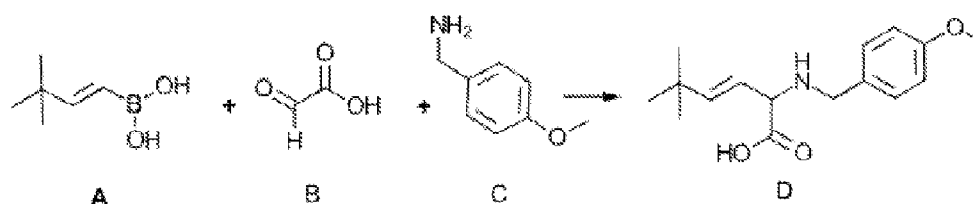
5 Columnas HPLC: Agilent Zorbax SB-CN 250×4,6 mm 5 μm

Columna de purificación quiral SFC: Chiralpak IG 250×30 mm (preparativo), 250×10 mm (semipreparativo) y Chiralpak IG 250×4,6 mm (analítico)

CombiFlash Rf, Modelo: RF+UV, Serie: 216C08126 de Teledyne Isco

Ejemplo 1 - Síntesis del ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI1)

10 Etapa 1: Síntesis del ácido (*E*)-2-[(*p*-metoxifenil)metil]amino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



15 Se añadió ácido 2-*tert*-butil-*E*-vinilborónico (A) (1,86 g, 0,014 mol) a una solución agitada de 4-metoxibencilamina (C) (2 g, 0,014 mol) en diclorometano seco (DCM, 22 ml, 0,33 M con respecto a la amina) seguido de monohidrato ácido glioxílico (B) (1,34 g, 0,014 mol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 24 h a 25-30 °C bajo atmósfera de argón. El progreso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (TLC).

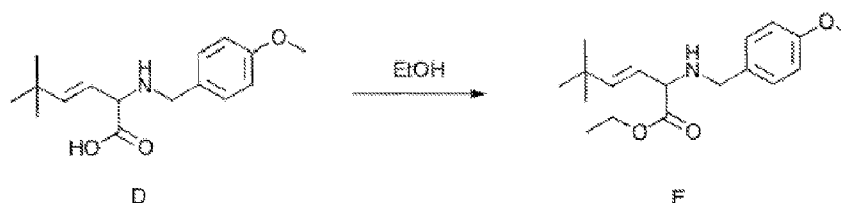
Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se filtró, el sólido obtenido se lavó con DCM y se secó a 40 °C obteniéndose el producto esperado (D) como un sólido blanco.

Rendimiento: 1,78 g, (44,5 %)

20 ^1H -RMN- CD_3OD (400 MHz): δ : 1,04 (9H, s), 3,78 (3H, s), 3,86-3,89 (1H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 5,38-5,45 (1H, m), 5,98 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 6,95 (2H, dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz), 7,35 (2H, dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz);

LCMS: 278,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2: Síntesis de (*E*)-2-[(*p*-metoxifenil)metil]amino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (E)



25 Se añadió ácido sulfúrico (3,4 ml) gota a gota a una suspensión agitada del compuesto D (1,7 g, 0,006 mol) en etanol (34 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 24 h a 90 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

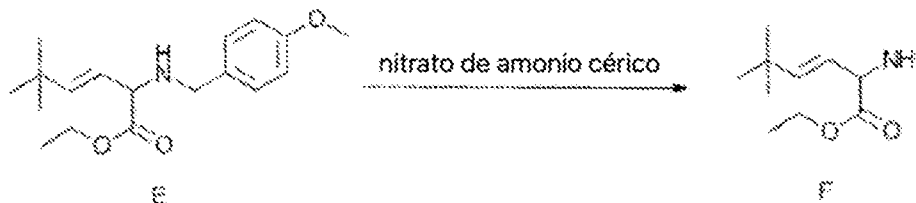
30 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a 40 °C para eliminar el etanol. La mezcla restante se basificó a un pH ~7-8 mediante una solución saturada de NaHCO_3 y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a 40 °C a presión reducida obteniéndose el producto bruto (E) como un aceite marrón pálido. El producto bruto se utilizó tal cual para la reacción siguiente sin ninguna purificación.

Rendimiento: 1,3 g (producto bruto)

35 ^1H -RMN- CD_3OD (400 MHz): δ : 1,04 (9H, s), 1,22 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,60-3,63 (2H, m), 3,69-3,71 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,27-5,33 (1H, m), 5,71-5,77 (1H, m), 6,83-6,87 (2H, m), 7,17-7,21 (2H, m);

LCMS: 306,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapla 3: Síntesis de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo.



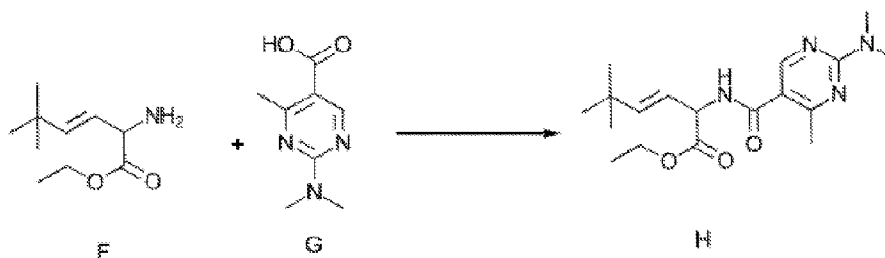
Se añadió gota a gota una solución predisuelta de nitrato de amonio cérico (14,0 g, 0,0255 mol) en agua (15,6 ml) durante un período de 15 min a una solución agitada del compuesto E (1,3 g, 0,0042 mol) en acetonitrilo (15,6 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a 25 °C para eliminar el acetonitrilo y se basificó a un pH ~7-8 mediante una solución saturada de NaHCO₃. La suspensión espesa se filtró a través de un lecho de celite, y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo y las capas resultantes se separaron. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a 35 °C a presión reducida obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando metanol/DCM como eluyente obteniéndose el producto esperado (F) como un aceite de color marrón pálido.

Rendimiento: 255 mg, (32,3 %)

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,04 (9H, s), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,93-3,95 (1H, m), 4,18 (2H, q, J=7,2 Hz), 5,40-5,46 (1H, m), 5,77-5,82 (1H, m); LCMS: 186,1 [M+H]⁺

Etapla 4: Síntesis de (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (H)



Se añadió ácido 2-(dimetilamino)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (G) (244,4 mg, 1,3493 mmol) a una solución agitada del compuesto F (250 mg, 1,3493 mmol) en dimetilformamida (DMF, 6,25 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 0,94 ml, 5,3972 mmol) y anhídrido fosfónico de propilo (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (2,57 ml, 4,0479 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

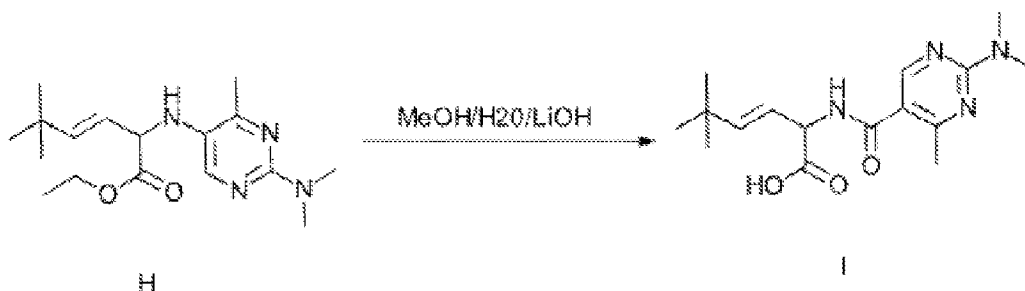
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ hasta un pH de ~7-8 y luego el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto puro (H) como un aceite espeso de color marrón pálido.

Rendimiento: 62 mg, (13,2 %)

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,02 (9H, s), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,44 (3H, s), 3,18 (6H, s), 4,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,94-4,92 (1H, m), 5,47-5,54 (1H, m), 5,87-5,91 (1H, m), 8,33 (1H, s);

LCMS: 349,3 [M+H]⁺

Etapla 5: Síntesis del ácido (E)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (I)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (33,11 mg, 0,7892 mmol) a una solución agitada del compuesto H (55 mg, 0,1578 mmol) en tetrahidrofurano (THF)/metanol/agua (1,65 ml, 1:1:1, 0,55 ml cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo restante se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo, y la capa acuosa se acidificó a un pH ~2-3 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El sólido crudo se trituró con hexanos y se secó a 40 °C obteniéndose el producto final puro (I) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 37 mg, (73,2 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,98 (9H, s), 2,40 (3H, s), 3,13 (6H, s), 4,78-4,82 (1H, m), 5,45-5,50 (1H, m), 5,80-5,84 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,57 (1H, d, J=7,2 Hz), 12,59 (1H, bs);

LCMS: 321,3 [M+H]⁺

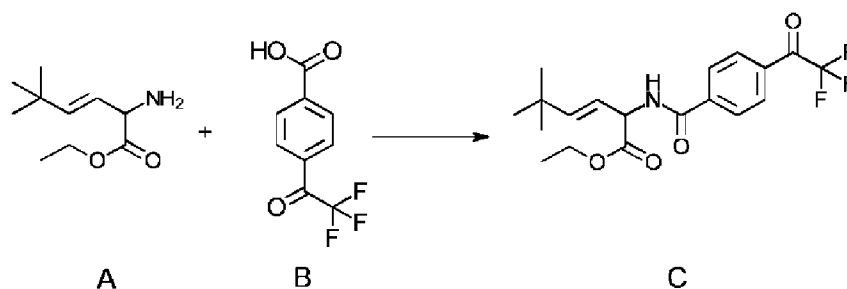
Pureza por HPLC: 98,6 %

Separación de los enantiómeros del ácido (E)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI1)

Se disolvió ácido (E)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico, sintetizado como en el Ejemplo 1 (12 mg, 34 mmol), en metanol (7 mL) y se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos preparativa (SFC) utilizando una columna CHIRALPAK-ID (250 mm x 10 mm, 5 μM) eluyendo con metanol, 15 % en CO₂, flujo 15 mL/min. Se obtuvo una separación basal. El enantiómero 1 eluyó a 29,7-30,1 min y el enantiómero 2 eluyó a 30,2-30,9 min. Las fracciones de cada enantiómero se combinaron y se evaporaron obteniéndose el enantiómero 1 (3,2 mg) y el enantiómero 2 (3,2 mg).

Ejemplo 2 - Síntesis del ácido (E)-5,5-dimetil-2-[p-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI2)

Etapla 1: Síntesis del ácido (E)-5,5-dimetil-2-[p-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoilamino]-3-hexenoico (C) [0139]



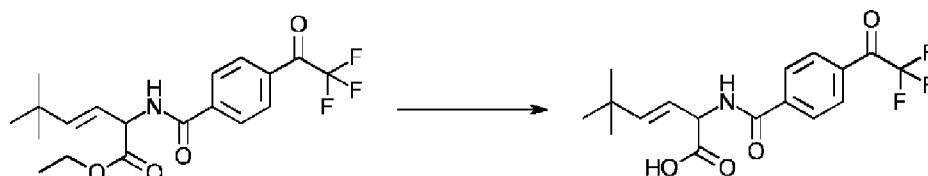
Se añadió ácido 4-(trifluoroacetil)benzoico (B) (82,41 mg, 0,38 mmol) a una solución agitada de (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (A) (70 mg, 0,38 mmol) en DMF (1,75 mL) seguido de DIPEA (0,263 mL, 1,52 mmol) y anhídrido fosfónico de propilo (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (0,72 mL, 1,14 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 48 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y luego el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto puro (C) como un aceite espeso de color marrón pálido.

Rendimiento: 68 mg, (46,7 %)

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,03 (9H, s), 1,27 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,21 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,85-4,89 (1H, m), 5,57-5,59 (1H, m), 5,90-5,94 (1H, m), 7,71-7,80 (2H, m), 7,78-7,93 (2H, m); LCMS: 404,3 [M+H+H₂O]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (3E)-5,5-dimetil-2-[[4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil]formamido-hex-3-enoico (D)



5 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (35,38 mg, 0,85 mmol) a una solución agitada del compuesto C (65 mg, 0,17 mmol) en THF/metanol/agua (1,95 mL, 1:1:1, 0,65 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

10 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo (10 mL), la capa acuosa se acidificó a un pH ~3,4 mediante HCl 1,5 N y luego el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo se lavó con hexano (5 mL) y DCM (5 mL) obteniéndose el producto final D como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 18 mg, (29,9 %)

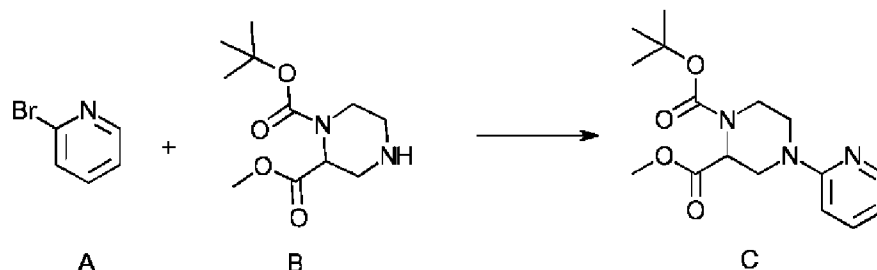
15 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,0 (9H, s), 4,91 (1H, d, *J*=9,6 Hz), 5,52-5,56 (1H, m), 5,81-5,88 (1H, m), 7,68-7,81 (1H, m), 8,09-8,21 (3H, m), 9,13 (1H, m), 12,67 (1H, bs);

LCMS: 376,2 [M+H+H₂O]⁺

Pureza por HPLC: 86,6 %

Ejemplo 3 – Síntesis del ácido (E)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-2-piperanzinilcarbonilaminol-3-hexenoico (SI3)

20 Etapa 1: Síntesis de 2-metoxycarbonilo-4-(2-piridil)-1-piperazinacarboxilato de *tert*-butilo (C)

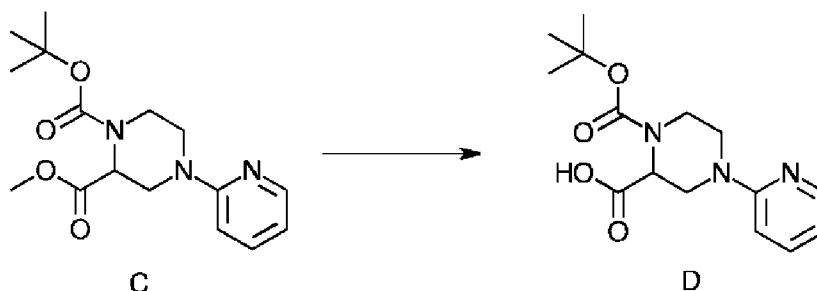


25 Se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0,084 g, 0,00013 mol), Pd(OAc)₂ (0,03 g, 0,00013 mol) y *t*-butóxido de potasio (0,30 g, 0,0027 mol) a una solución desgasificada de 2-bromopiridina (A) (0,21 g, 0,0013 mol) y éster metílico de ácido N-Boc-piperazina-2-carboxílico (B) (1,0 g, 0,0040 mol) en tolueno (10 mL) a 25-30 °C. La desgasificación continuó durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a 85 °C durante un período de 18 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

30 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), acetato de etilo (10 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto C como un aceite espeso de color amarillo pálido.

Rendimiento: 0,18 g, (impuro)

LCMS: 322,2 [M+H]⁺

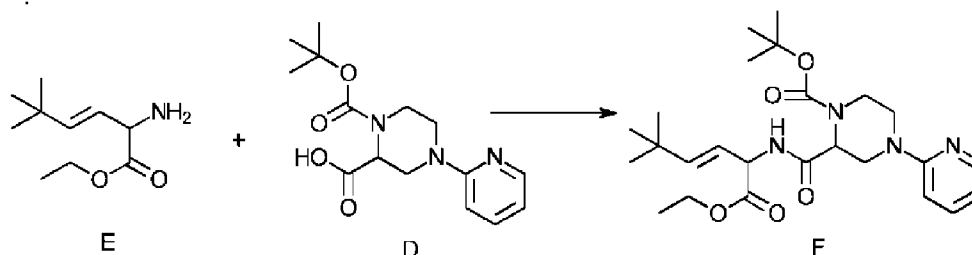
Etapa 2: Síntesis del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilo-4-(2-piridil)-2-piperazinacarboxílico (D)

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,11 g, 0,0028 mol) a una solución agitada del compuesto C (0,18 g, 0,00056 mol) en THF/metanol/agua (5,4 mL, 1:1:1, 1,8 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter metil-*tert*-butílico (MTBE, 20 mL), la capa acuosa se neutralizó a un pH ~6-7 mediante HCl 1,5 N y concentrado obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (RP-HPLC) obteniéndose D puro como un sólido blanco.

Rendimiento: 60 mg, (35,3 %)

¹H-RMN-DMSO-*d*₆ (400 MHz): δ: 1,39 (9H, d, *J* = 19,2 Hz), 2,78-2,80 (1H, m), 2,99-3,07 (2H, m), 3,77-3,79 (1H, m), 4,11-4,15 (1H, m), 4,59-4,69 (2H, m), 6,64-6,68 (1H, m), 6,78-6,81 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 8,08-8,10 (1H, m), 12,9 (1H, bs);

Etapa 3: Síntesis de 2-[[[(3*E*)-1-etoxi-5,5-dimetil-1-oxohexano-3-en-2-il]carbamoil]-4-(piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (F)

Se añadió (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (E) (39,18 mg, 0,22 mmol) a una solución agitada del compuesto D (65 mg, 0,2114 mmol) en DMF (1,62 mL) seguido de DIPEA (0,14 mL, 0,85 mmol) y anhídrido fosfónico de propilo (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (0,40 mL, 0,64 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 48 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

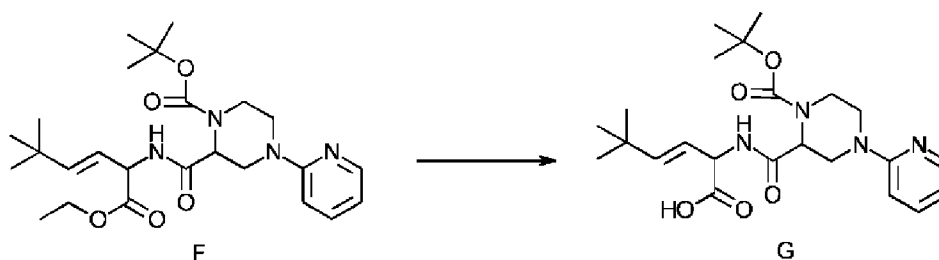
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ hasta un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto F como un aceite espeso de color amarillo pálido.

Rendimiento: 50 mg, (impuro)

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 0,87- 0,89 (9H, m), 1,24 (3H, t, *J* = 3,6 Hz), 1,46 (9H, s), 3,46-3,51 (2H, m), 3,93 - 4,2 (5H, m), 4,67 - 4,79 (2H, m), 5,42 - 5,49 (2H, m), 5,69 - 5,82 (1H, m), 6,65 - 6,67 (1H, m), 6,80 - 6,86 (1H, m), 7,51 - 7,55 (1H, m), 8,08 - 8,10 (1H, m);

LCMS: 475,4 [M+H]⁺

Etapa 4: Síntesis del ácido (*E*)-2-[1-*tert*-butoxicarbonilo-4-(2-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (G)



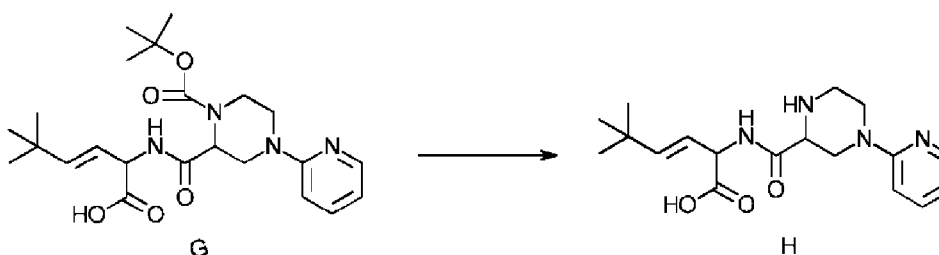
Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (22,1 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada del compuesto F (50 mg, 0,11 mmol) en THF/metanol/agua (1,5 mL, 1:1:1, 0,5 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo (10 mL), la capa acuosa se acidificó a un pH ~3,4 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un producto sólido crudo. El producto sólido crudo se lavó con hexano (5 mL) y DCM (5 mL) obteniéndose G como un sólido marrón pálido.

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 0,98 (9H, s), 1,46 (9H, s), 3,59 - 3,65 (2H, m), 3,91 - 3,99 (1H, m), 4,01 - 4,06 (1H, m), 4,69 - 4,72 (2H, m), 5,44 - 5,51 (1H, m), 5,67 - 5,79 (1H, m), 6,66 - 6,69 (1H, m), 6,81 - 6,85 (1H, m), 7,55 - 7,59 (1H, m), 8,02 - 8,06 (1H, m);

LCMS: 447,4 [M+H]⁺

Etapa 5: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico (H)



Una solución de 1,4-dioxano en HCl 4 M se añadió a una solución agitada del compuesto G (35 mg, 0,0783 mmol) en 1,4-dioxano (0,2 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 5 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

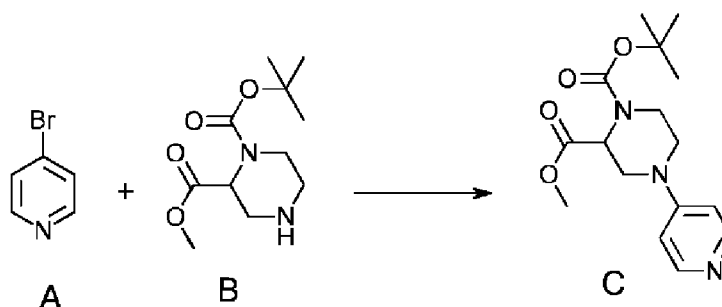
Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró; el sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) y éter dietílico (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos diastereómeros del producto H. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose dos diastereómeros puros de H como sólidos blancos.

Rendimiento: 4,2 mg (diastereómero-1) y 5,3 mg (diastereómero-2)

LCMS: 347,3 [M+H]⁺;

Ejemplo 4 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-2-piperazinilcarbonilaminol]-3-hexenoico (SI4)

Etapa 1 Síntesis de 2-metoxycarbonilo-4-fenil-1-piperazinacarboxilato de *tert*-butilo (C)



Se añadieron BINAP (0,015 g, 0,00002 mol), Pd2(dba)3 (0,011 g, 0,00001 mol) y carbonato de cesio (0,32 g, 0,0010 mol) a una solución de 4-bromopiridina (A) (0,1 g, 0,0006 mol) y 2-metoxicarbonilo-1-piperazinacarboxilato de *tert*-butilo (B) (0,15 g, 0,0006 mol) en tolueno (4 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante un período de 40 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

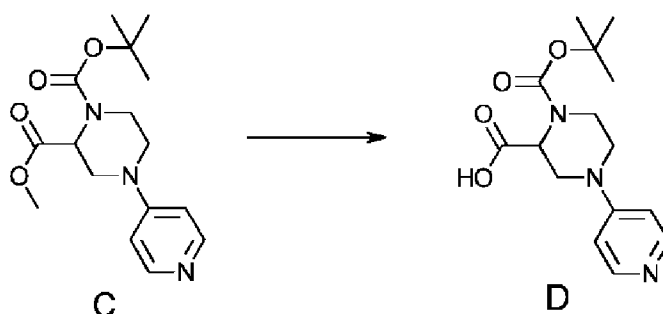
- 5 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C obteniéndose el producto bruto. Este se purificó mediante CombiFlash® usando DCM/metanol como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color amarillo.

Rendimiento: 0,19 g, (96,4 %)

- 10 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,22 - 1,42 (9H, m), 2,87 - 3,08 (1H, m), 3,13 - 3,18 (2H, m), 3,55 - 3,59 (3H, m), 3,75 - 3,80 (2H, m), 4,23 - 4,33 (1H, m), 4,66 - 4,74 (1H, m), 6,81 (2H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,17 (2H, d, *J* = 6,4 Hz);

LCMS: 322,2 [M+H]⁺

Etapla 2 Síntesis del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilo-4-(4-piridil)-2-piperazinacarboxílico (D)



- 15 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,12 g, 0,0029 mol) a una solución agitada del compuesto C (0,19 g, 0,0005 mol) en THF/metanol/agua (5,7 mL, 1:1:1, 1,9 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con MTBE (20 mL). La capa acuosa se neutralizó a un pH ~6-7 mediante HCl 1,5 N y concentrado obteniéndose el producto bruto. Este se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto D puro como un sólido blanco.

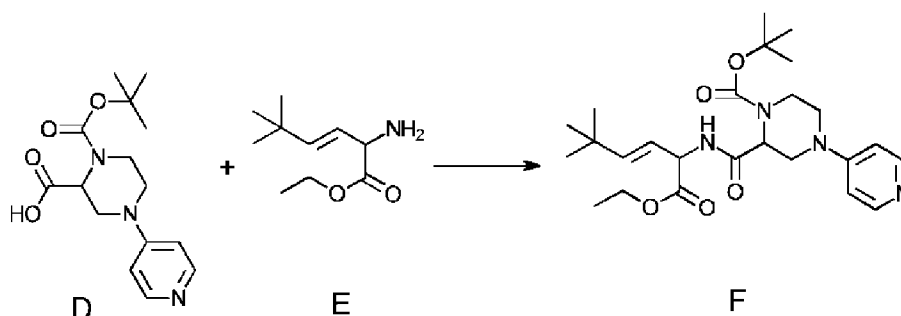
- 20

Rendimiento: 0,15 g, (87,0 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,37 - 1,42 (9H, m), 3,25 - 3,27 (4H, m), 3,13 - 3,18 (11H, m), 3,55 - 3,61 (2H, m), 4,62 - 4,72 (2H, m), 7,16 - 7,32 (2H, m), 8,26 - 8,37 (2H, m) 13,45 (2H, bs);

LCMS: 308,0 [M+H]⁺

- 25 Etapa 3 Síntesis de 2-[(3*E*)-1-etoxi-5,5-dimetil-1-oxohexano-3-en-2-il]carbamoil]-4-(piridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (F)



- 30 Se añadió (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-1-oxohexanoato de etilo (E) (90,42 mg, 0,4880 mmol) seguido de DIPEA (0,33 mL, 1,9521 mmol) y anhídrido fosfónico de propilo (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (0,93 mL, 1,4640 mmol) a una solución agitada del compuesto D (150 mg, 0,4880 mmol) en DMF (3,75 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 48 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una

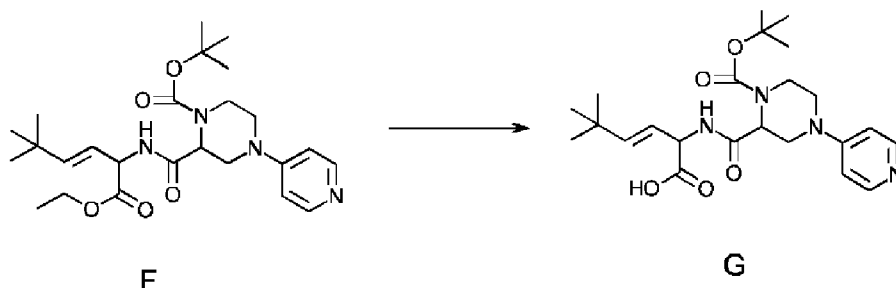
solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida a 35 °C obteniéndose el material crudo. Este se purificó mediante CombiFlash® usando DCM/metanol como eluyente obteniéndose el compuesto F como un aceite espeso de color amarillo pálido.

Rendimiento: 105 mg, (45,3 %)

- 5 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,87 - 0,92 (9H, m), 1,18-1,21 (m, 3H), 1,34 - 1,41 (9H, m), 3,50 - 3,12 (1H, m), 3,47 - 3,52 (2H, m), 3,74 - 3,79 (2H, m), 4,04 - 4,23 (3H, m), 4,19 - 4,23 (0,5H, m), 4,49 - 4,51 (0,5H, m), 4,68 - 4,70 (1H, m), 5,36 - 5,41 (1H, m), 5,74 - 5,76 (1H, m), 6,76 (2H, bs), 8,13 (2H, bs), 8,67 - 8,68 (1H, m);

LCMS: 475,4 [M+H]⁺

- 10 Etapa 4 Síntesis del ácido (*E*)-2-[1-*tert*-butoxicarbonilo-4-(4-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (G)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (44,20 mg, 1,05 mmol) a una solución agitada del compuesto F (100 mg, 0,21 mmol) en THF/metanol/agua (3 mL, 1:1:1, 1,0 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

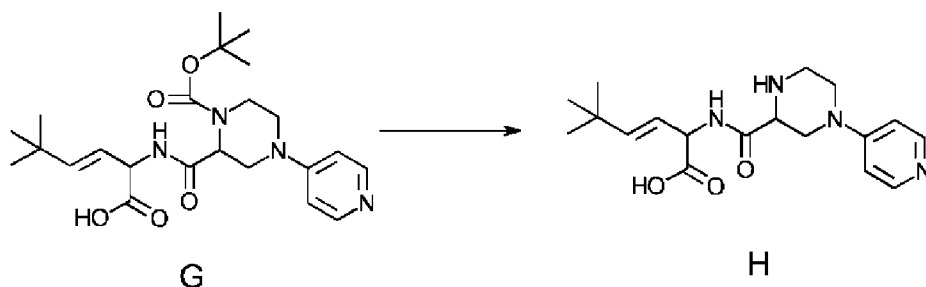
- 15 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~3-4 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida a 40 °C obteniéndose el material sólido crudo. Este se trituroó con hexano (5 mL) y DCM (5 mL) respectivamente obteniéndose el compuesto G como un sólido blanquecino.

- 20 Rendimiento: 27 mg

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,88 - 0,98 (9H, m), 1,37 - 1,42 (9H, m), 3,59 - 3,65 (2H, m), 3,91 - 3,99 (1H, m), 4,01 - 4,06 (1H, m), 4,63 - 4,71 (1H, m), 5,36 - 5,44 (1H, m), 6,88 - 6,91 (2H, m), 8,14 - 8,17 (2H, m);

LCMS: 447,4 [M+H]⁺

Etapa 5 Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico (H)

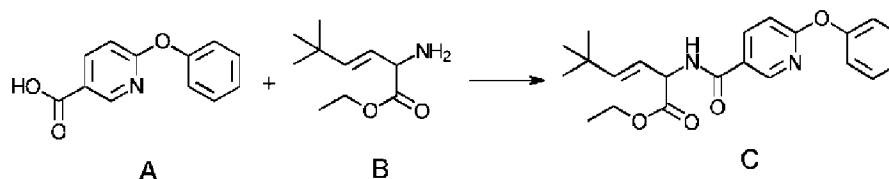


- 25 Una solución de 1,4-dioxano (0,5 mL) en HCl 4 M se añadió a una solución agitada del compuesto G (25 mg, 0,0559 mmol) en 1,4-dioxano (0,3 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 5 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 30 Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró, el material sólido obtenido se trituroó con hexano (5 mL) y éter dietílico (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda. Este se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose dos diastereómeros como sólidos blancos.

Rendimiento: 2 mg (isómero-1) y 1,9 mg (isómero-2)

LCMS: 347,3 [M+H]⁺

Ejemplo 5 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI5)Etapas 1 Síntesis de (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoato de etilo(C)

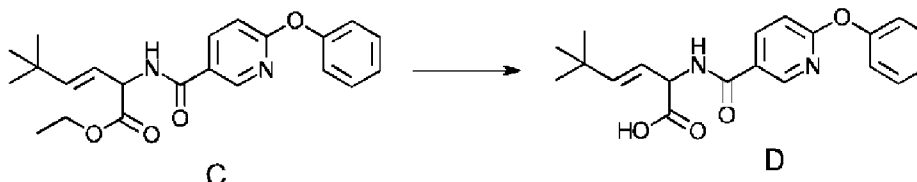
- 5 Se añadió ácido 6-fenoxinicotínico (A) (100 mg, 0,23 mmol) seguido de DIPEA (0,32 mL, 0,92 mmol) y anhídrido fosfónico de propilo (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (0,88 mL, 0,69 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (B) (86,08 mg, 0,23 mmol) en DMF (2,5 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 48 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 10 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color amarillo.

Rendimiento: 71,3 mg, (40,2 %)

- 15 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,99 (9H, s), 1,16 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,10 (2H, m), 4,89-4,91 (1H, m), 5,52 - 5,54 (1H, m), 5,85 (1H, d, *J*=14,4 Hz), 7,08- 7,10 (1H, m), 7,17 - 7,23 (2H, m), 7,24 - 7,27 (1H, m), 7,41 - 7,45 (2H, m), 8,28 (1H, d, *J*₁=2,8 Hz, *J*₂=8,8 Hz), 8,62 - 8,63 (1H, m), 8,96 (1H, s)

LCMS: 383,3 [M+H]⁺

Etapas 2 Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (D)

- 20 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (21,94 mg, 0,52 mmol) a una solución agitada del compuesto C (100 mg, 0,26 mmol) en THF/metanol/agua (3 mL, 1:1:1, 1,0 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 5 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 25 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL), la capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un material sólido crudo. Este se lavó con hexano (5 ml) obteniéndose el producto bruto (mezcla de dos isómeros) como un sólido blanquecino. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto D como un sólido blanco.

Rendimiento: 19 mg

- 30 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,96 (9H, s), 4,68 (1H, t, *J*=6,0 Hz), 5,51-5,64 (2H, m), 7,06 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,15 - 7,17 (2H, m), 7,22 - 7,25 (1H, m), 7,41 - 7,45 (2H, m), 8,26 - 8,28 (2H, m), 8,41 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,61 (1H, d, *J* = 2,4 Hz); LCMS: 355,3 [M+H]⁺; Pureza por HPLC - 99,5 %.

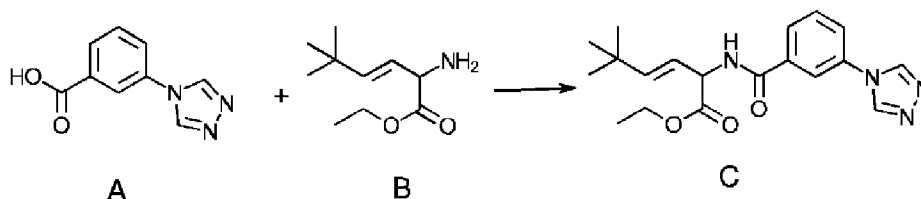
Separación de los enantiómeros del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico (SI5)

- 35 Esta separación se llevó a cabo de manera similar a como se describe anteriormente en el Ejemplo 1 comenzando con 250 mg de ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico racémico crudo. La columna preparativa fue CHIRALPAK-IG (250x30 mm) y la elución se llevó a cabo con hexanos/EtOAc/MeOH/TFA en una proporción de 70/15/15/0,1. El caudal fue de 40 mL/min, detección UV 245 nm. La concentración de sustrato fue de 10 mg/mL y el volumen de inyección fue de 5 mL (en columna 50 mg). El tiempo de retención para el enantiómero 1 fue de 4,2 min y para el enantiómero 2 de 4,6 min. Se utilizó CHIRALPAK-IG (250x4,6 mm) como columna analítica.

La separación dio como resultado 60 mg del enantiómero 1 con una pureza por HPLC del 99,9 % y 58 mg del enantiómero 2 con una pureza por HPLC del 99,4 %.

Ejemplo 6 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI6)

Etapas 1 Síntesis de (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoato de etilo (C)



5 Se añadió ácido *m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoico (A) (120 mg, 0,64 mmol) seguido de DIPEA (0,45 mL, 2,59 mmol) y anhídrido fosfónico de propilo (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,23 mL, 1,94 mmol) a una solución agitada (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (B) (122,5 mg, 0,64 mmol) en DMF (3 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 48 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

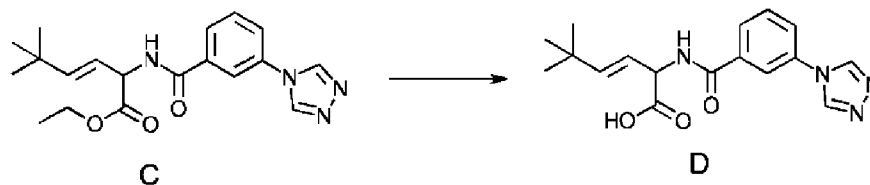
10 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. Este se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso transparente.

Rendimiento: 70 mg, (31,0 %)

15 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,06 (9H, s), 1,17 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,14 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,92-4,94 (1H, m), 5,54 - 5,57 (1H, m), 5,90 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 7,66- 7,70 (1H, m), 7,87 - 7,93 (2H, m), 8,17 (1H, t, *J* = 1,6 Hz), 9,02 (1H, m), 9,17 (2H, s);

LCMS: 357,3 [M+H]⁺

Etapas 2 Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (D)



20 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (16,57 mg, 0,39 mmol) a una solución agitada del compuesto C (70 mg, 0,19 mmol) en THF/metanol/agua (2,1 mL, 1:1:1, 0,7 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 5 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

25 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL), y la capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N. El precipitado formado se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua (5 mL) y hexano (5 mL) obteniéndose el compuesto D como un sólido blanco.

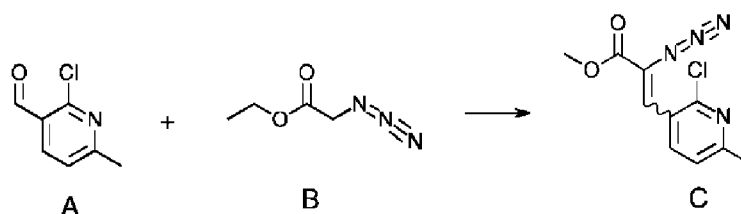
Rendimiento: 28 mg (43,2 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,00 (9H, s), 4,91 - 4,95 (1H, m), 5,52 - 5,58 (1H, m), 5,83 - 5,87 (1H, m), 7,65 - 7,69 (1H, m), 7,87 - 7,96 (2H, m), 8,16 (1H, t, *J* = 1,6 Hz), 9,02 (1H, m), 9,17 (2H, s); 12,72 (1H, bs);

30 LCMS: 329,3 [M+H]⁺; pureza HPLC - 90,7 %

Ejemplo 7 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazainden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI7)

Etapas 1 Síntesis de 2-azido-3-(2-cloro-6-metil-3-piridil)acrilato de metilo (C)



Se añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio (25 % en peso en metanol) (62,49 ml, 0,2898 mol) a una solución agitada de 2-cloro-6-metilnicotinaldehído (A) (5,0 g, 0,032 mol) y acetato de azidoetilo (B) (9,26 mL, 0,080 mol) en metanol (50 mL) a -20 °C a -30 °C durante un período de 20 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante un periodo de 5 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

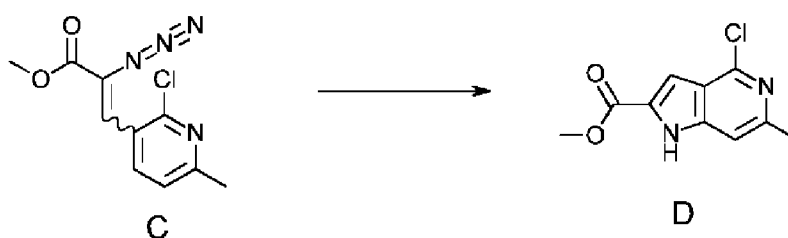
- 5 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con una solución de NH₄Cl helada y se agitó a 5-10 °C durante un período de 1 h obteniéndose una precipitación sólida. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó obteniéndose el compuesto C como un sólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 1,88 g, (23,2 %)

- 10 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 2,46 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,99 (1H, s), 7,36 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 8,46 (1H, d, *J* = 10,8 Hz);

LCMS: 352,8 [M+H]⁺

Etapas 2 Síntesis de 4-cloro-6-metil-1*H*-1,5-diazaindeno-2-carboxilato de metilo (D)



- 15 Una solución del compuesto C (1,8 g, 0,0071 mol) en *o*-xileno (45 mL) se calentó a 120 °C durante un período de 4 h. Después de 4 h, se apagó la calefacción y la mezcla de reacción se dejó reposar a 25-30 °C durante 16 h (se formó una precipitación sólida).

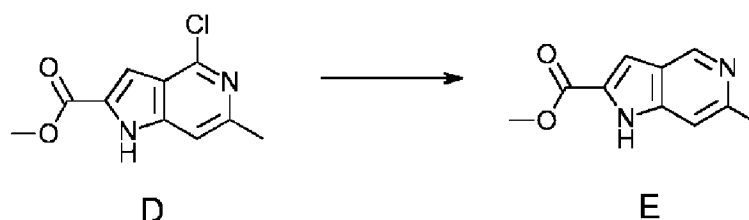
El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con hexano (50 ml) y se secó a presión reducida obteniéndose el compuesto D como un sólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 0,85 g, (53,5 %)

- 20 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 3,88 (3H, s), 7,12 (1H, s), 7,22 (1H, s), 12,59 (1H, s);

LCMS: 224,6 [M+H]⁺

Etapas 3 Síntesis de 6-metil-1*H*-1,5-diazaindeno-2-carboxilato de metilo (E)



- 25 Se añadió Pd/C al 10 % (0,17 g, 0,2 % p/p) a una solución desgasificada del compuesto D (0,85 g, 0,0037 mol) en MeOH (30,6 mL) y THF (10,2 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante un período de 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

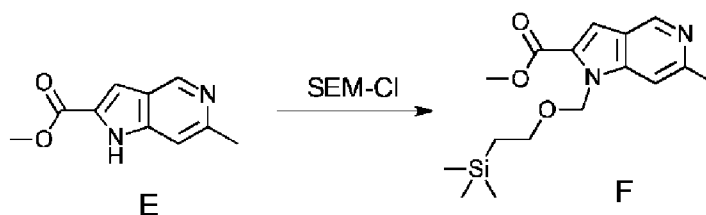
- 30 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y luego el tapón de celite se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado combinado se evaporó a sequedad obteniéndose el producto bruto (sal HCl) (0,8 g). El producto sólido crudo se agitó con una solución saturada de NaHCO₃ y DCM durante un período de 1 h a 25-30 °C. Después de 1 h, las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose el compuesto E como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 0,69 mg, (95,9 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 3,88 (3H, s), 7,12 (1H, s), 7,22 (1H, s), 12,59 (1H, s);

LCMS: 191,1 [M+H]⁺

- 35 Etapas 4 Síntesis de 6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,5-diazaindeno-2-carboxilato de metilo (F)



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (0,16 g, 0,0039 mol) en porciones (4 porciones) durante un período de 15 min a una solución agitada del compuesto E (0,69 g, 0,0036 mol) en THF (13,8 mL) y DMF (6,9 mL) a 0-5 °C. Después de 10 minutos de agitación, se añadió gota a gota SEM-Cl (0,70 mL, 0,039 mol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

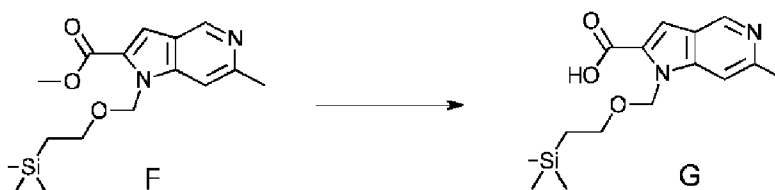
Después de 18 h, la mezcla de reacción se paró con la adición de agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto puro F como un aceite espeso de color marrón.

Rendimiento: 0,55 g (47,4 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (300 MHz): δ: -0,13 (9H, s), 0,75 (2H, t, *J* = 10,4 Hz), 2,55 (3H, s), 3,41 (2H, t, *J* = 2,0 Hz), 3,85 (3H, s), 5,90 (2H, s), 7,43 (1H, s), 7,54 (1H, s), 8,86 (1H, s);

LCMS: 321,3 [M+H]⁺

Etapa 5 Síntesis del ácido 6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,5-diazaindeno-2-carboxílico (G)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,19 g, 0,0046 mol) a una solución agitada del compuesto F (0,3 g, 0,0009 mol) en THF/metanol/agua (9 mL, 1:1:1, 3 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

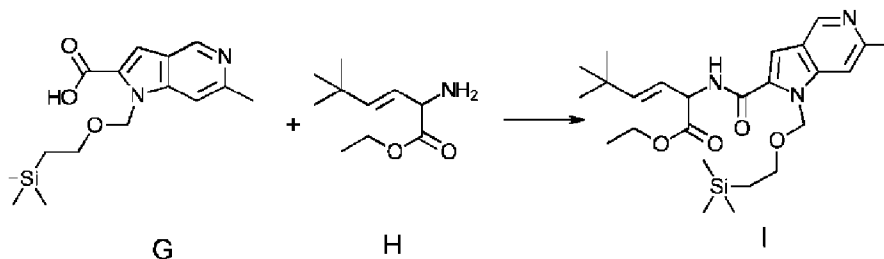
Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en agua y se lavó con MTBE (20 mL), la capa acuosa se neutralizó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N obteniéndose un precipitado sólido. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó a 40 °C obteniéndose el compuesto G como un sólido de color marrón pálido.

Rendimiento: 0,24 g (83,9 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: -0,13 (9H, s), 0,80 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 2,70 (3H, s), 3,47 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 6,01 (2H, s), 7,59 (1H, s), 8,02 (1H, s), 9,20 (1H, s), 14,56 (1H, bs)

LCMS: 307,2 [M+H]⁺

Etapa 6 Síntesis de (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,5-diazainden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoato de etilo (I)



Se añadió (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (H) (96,73 mg, 0,5221 mmol), seguido de HATU (297,8 mg, 0,7832 mmol), HOBT (105,8 mg, 0,7832 mmol) y DIPEA (0,18 mL, 1,0442 mmol) a una solución agitada del compuesto G (160 mg, 0,5221 mmol) en DMF (3,2 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período

de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

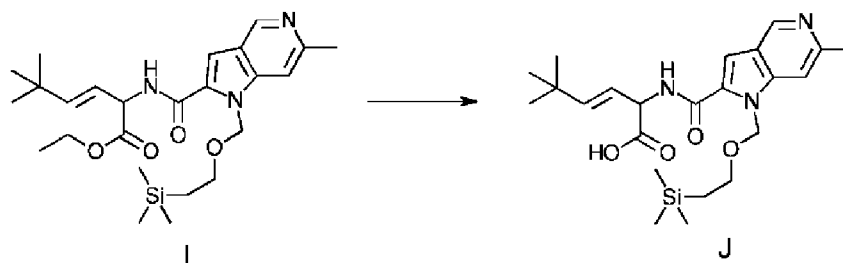
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ hasta un pH de ~7-8 y luego el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el compuesto I como un aceite espeso de color amarillo.

Rendimiento: 83 mg (29,4 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: -0,14 (9H, S), 0,73 (2H, t, *J* = 10,4 Hz), 0,99 (9H, S), 1,18 (3H, t, *J* = 7,22 Hz), 2,54 (3H, s), 3,37 (2H, m), 4,04 - 4,14 (2H, m), 4,87 (1H, t, *J* = 7,2 Hz), 5,55 - 5,72 (1H, m), 5,87 - 5,90 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,45 (1H, s), 8,83 (1H, s), 9,10 (1H, d, *J* = 7,2 Hz);

LCMS: 474,4 [M+H]⁺

Etapa 7 Síntesis del ácido (E)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,5-diazainden-2-il-carbonilamino)-3-hexenoico (J)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (35,4 mg, 0,8444 mmol) a una solución agitada del compuesto I (80 mg, 0,1688 mmol) en THF/metanol/agua (2,4 mL, 1:1:1, 0,8 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

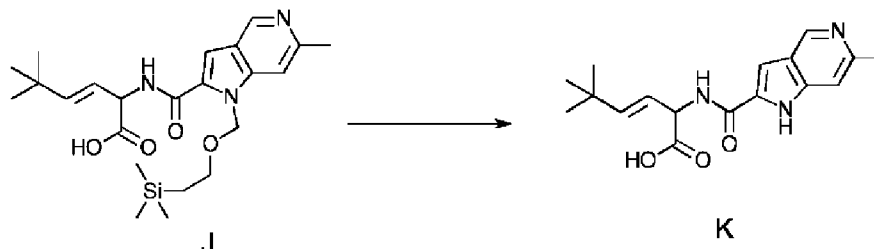
Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo (10 mL) y la capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante 1,5 N HCl a 0-5 °C (precipitado sólido). El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó a 40 °C obteniéndose el compuesto J puro como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 44 mg (58,5 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: -0,13 (9H, S), 0,75 (2H, t, *J* = 1,6 Hz), 1,0 (9H, S), 2,69 (3H, s), 3,44 (2H, t, *J* = 6,8 Hz), 4,91 (1H, t, *J* = 6,4 Hz), 5,51 - 5,55 (1H, m), 5,82 - 5,85 (1H, m), 6,0 - 6,02 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,97 (1H, s), 9,24 - 9,32 (1H, m), 12,87 (1H, bs), 15,34 (1H, bs);

LCMS: 446,2 [M+H]⁺

Etapa 8 Síntesis del ácido (E)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazainden-2-il-carbonilamino)-3-hexenoico (K)



Una solución de 1,4-dioxano (0,8 mL) en HCl 4 M se añadió a una solución agitada del compuesto J (40 mg, 0,0897 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró; el sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) y éter dietílico (5 mL) obteniéndose el producto bruto. Este se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto puro K como un sólido blanco.

Rendimiento: 8 mg (28,3 %)

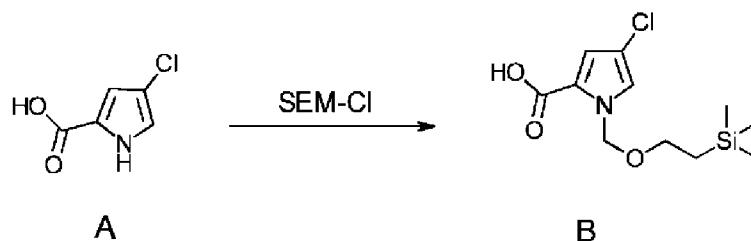
¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,0 (9H, S), 2,49 (3H, s), 4,90 (1H, t, *J* = 6,0 Hz), 5,53 - 5,55 (1H, m), 5,79 (1H, t, *J*

= 15,6 Hz), 7,17 (1H, s), 7,35 (1H, s), 8,79 - 8,84 (3H, m), 11,83 (1H, bs);

LCMS: 316,3 [M+H]⁺; pureza HPLC 93,5 %.

Ejemplo 8 - Síntesis del ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI8)

Etapas 1 Síntesis del ácido 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2-pirrolcarboxílico (B)



5

Se añadió K₂CO₃ (0,99 g, 0,0072 mol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl) (0,43 mL, 0,0024 mol) a una solución agitada de ácido 4-cloro-1-*H*-pirrol-2-carboxílico (A) (0,3 g, 0,0020 mol) en DMF (3 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25-30 °C durante un periodo de 18 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

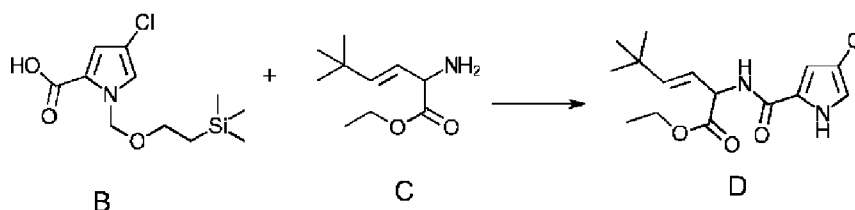
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C. Tras la concentración, se obtuvo una masa aceitosa espesa, que se disolvió en agua y se ajustó el pH de la solución a 3-4 mediante una solución de HCl 1,5 N. El producto se extrajo mediante acetato de etilo (3 × 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida a 40 °C obteniéndose el producto bruto. Este se purificó aún más mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto B como un aceite espeso transparente.

Rendimiento: 0,22 g (38,7 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,11 (9H, s), 0,89 (2H, t, *J* = 9,4 Hz), 3,72 (2H, t, *J* = 8,8 Hz), 5,38 (2H, s), 6,79 - 6,80 (1H, m), 7,17 - 7,18 (1H, m), 12,3 (1H, bs);

LCMS: No se observó ionización

20 Etapa 2 Síntesis de (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (D)



Se añadió cloruro de oxalilo (0,1 mL, 0,0011 mol) gota a gota junto con una cantidad catalítica de DMF (0,12 mL) a una solución agitada del compuesto B (0,3 g, 0,0009 mol) en DCM (6 mL) a 0-5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25-30 °C durante un periodo de 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

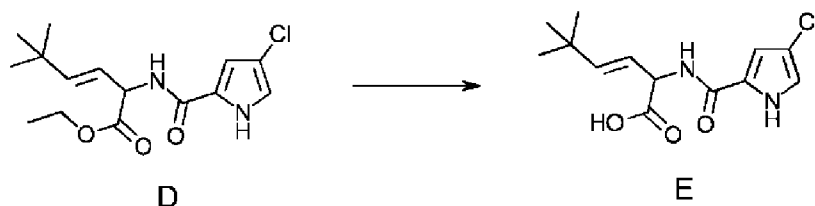
Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad a 35 °C y el agua restante se eliminó con tolueno (3 × 5 mL). Esto dio como resultado un aceite espeso de color amarillo. Este se disolvió aún más en DCM (3 mL) y se añadió a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C) (0,16 g, 0,0009 mol) y DIPEA (0,62 mL, 0,0036 mol) en DCM (3 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un periodo de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (15 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida a 35 °C obteniéndose el producto bruto como un aceite espeso de color marrón pálido. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto puro D como un aceite espeso de color amarillo.

35 Rendimiento: 40 mg (14,3 % en dos etapas)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,99 (9H, s), 1,15 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,05 - 4,14 (2H, m), 4,84 - 4,88 (1H, m), 5,45 - 5,50 (1H, m), 5,74 - 5,83 (1H, m), 6,94 - 6,98 (2H, m), 8,47 (1H, t, *J* = 6,8 Hz); 11,89 (1H, bs).

Etapas 3 Síntesis del ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (E)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (10,73 mg, 0,255 mmol) a una solución agitada del compuesto D (40 mg, 0,1278 mmol) en THF/metanol/agua (1,2 mL, 1:1:1, 0,4 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

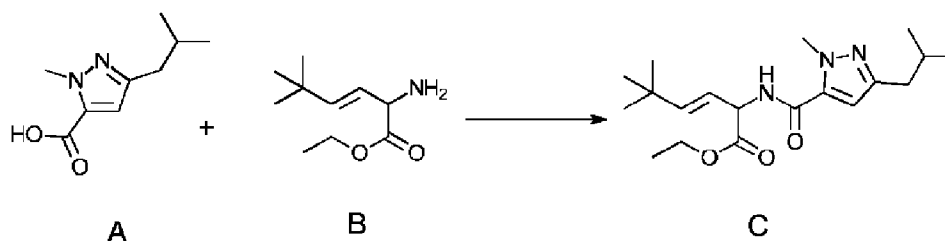
- 5 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo restante se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo (10 mL), y la capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante 1,5 N HCl a 0-5 °C. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto E como un sólido blanco.

10 Rendimiento: 3.8 mg

LCMS: 285,2 [M+H]⁺

Ejemplo 9 - Síntesis del ácido (E)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI9)

Etapas 1 Síntesis de (E)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



- 15 Se añadió ácido 3-isobutilo-1-metil-5-pirazolcarboxílico (A) (100 mg, 0,27 mmol) seguido de DIPEA (0,38 mL, 1,09 mmol) y anhídrido fosfónico de propilo (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,04 mL, 0,82 mmol) a una solución agitada de (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (B) (101,6 mg, 0,27 mmol) en DMF (2,5 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante un período de 48 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

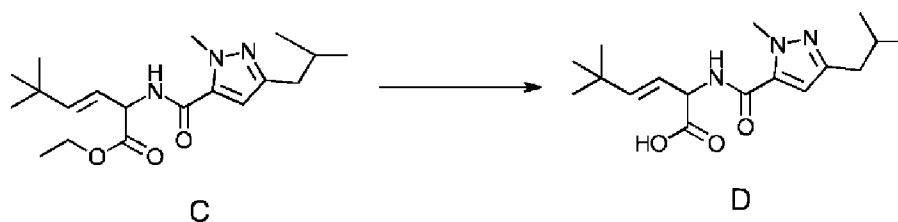
- 20 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida a 35 °C obteniéndose el producto bruto. Este se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose una mezcla del compuesto C y un isómero como un aceite espeso de color amarillo.

25 Rendimiento: 66,6 mg (34,8 %)

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: (mezcla de isómeros) 0,88 - 0,90 (9H, s), 0,97 (9H, s), 1,20 - 1,23 (6H, m), 1,82 - 1,86 (1H, m), 2,37 - 2,40 (3H, m), 3,93 (3H, s), 4,07 - 4,14 (2H, m), 4,81 - 4,83 (1H, m), 5,49 - 5,51 (1H, m), 5,81 - 5,86 (1H, m), 6,58 (0,29H, m), 6,77 (1,31H, m), 8,79 (1H, m), 9,59 (0,29H, m);

LCMS: 350,3 [M+H]⁺

- 30 Etapa 2 Síntesis del ácido (E)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (24,01 mg, 0,57 mmol) a una solución agitada del compuesto C (100 mg, 0,28 mmol) en THF/metanol/agua (3 mL, 1:1:1, 1,0 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante

un período de 5 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

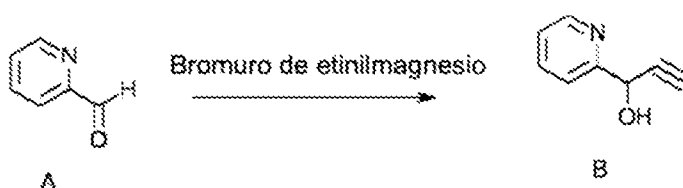
Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. Este se lavó con hexano (5 ml) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto puro D como un sólido blanco.

Rendimiento: 23,4 mg

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,83 (6H, d, J = 6,4 Hz), 0,91 (9H, s), 1,78 - 1,82 (1H, m), 2,34 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,93 (3H, s), 4,50 - 4,53 (1H, m), 5,46 - 5,58 (2H, m), 6,64 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,2 Hz); LCMS: 322,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC - 99,76 %

Ejemplo 10 - Síntesis del ácido (E)-2-(4-[amino(2-piridil)metil]-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI13)

Etapas 1: Síntesis de 1-(2-piridil)-2-propin-1-ol (B)



Se añadió gota a gota una solución predisuelta de 2-piridinacarboxaldehído (A) (2,0 g, 0,018 mol) en THF (6,0 mL) durante un período de 15-20 minutos a -10 °C a -15 °C a una solución agitada de bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en THF) (44,7 mL, 0,0224 mol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 1 h a -5 °C a -10 °C y a 25-30 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

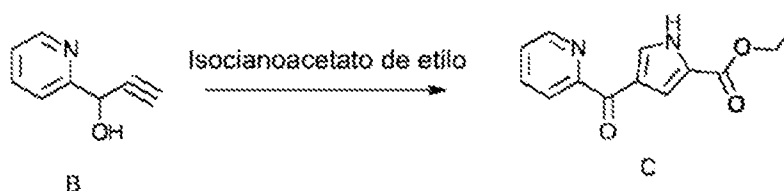
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con una solución saturada de NH₄Cl (100 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 40 °C obteniéndose el producto bruto. El sólido crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto B como un aceite marrón.

Rendimiento: 1,56 g (63,2 %)

¹H-RMN-CDCl₃ (300 MHz): δ: 2,59 (1H, d, J = 2,8 Hz), 5,53 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,31 - 7,37 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,77 - 7,82 (1H, m), 8,58 (1H, t, J = 5,2 Hz);

LCMS: 134,23 [M+H]⁺

Etapas 2: Síntesis de 4-[(2-piridil)carbonil]-2-pirrolcarboxilato de etilo (C)



Se añadió carbonato de plata (0,414 g, 0,0015 mol) a una solución agitada del compuesto B (1,5 g, 0,011 mol) e isocianoacetato de etilo (0,849 ml, 0,011 mol) en 1,4-dioxano a 80 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 16 h a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

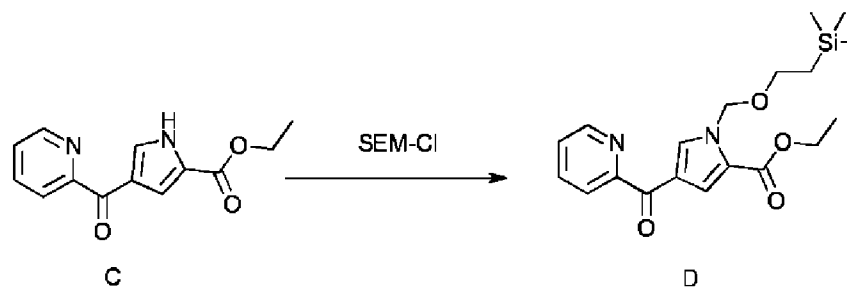
Una vez finalizada la reacción, la mezcla se evaporó a sequedad a 40 °C. El residuo obtenido se disolvió en DCM (50 mL) y la solución se filtró a través de un tapón de celite. La capa de DCM se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 40 °C obteniéndose un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto (C) como un aceite espeso de color marrón.

Rendimiento: 0,16 g (6 %)

¹H-RMN-CDCl₃ (400 MHz): δ: 1,33 (3H, t, J=6,8 Hz), 4,35 (2H, q, J=5,6 Hz), 7,27 - 7,49 (1H, m), 7,71 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,86 - 7,90 (1H, m), 8,13 - 8,15 (1H, m), 8,32 (1H, d, J=3,2 Hz), 8,71 - 8,74 (1H, m), 9,55 (1H, bs);

LCMS: 245,28 [M+H]⁺

Etapla 3: Síntesis de 4-[(2-piridil)carbonil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2-pirrolcarboxilato de etilo



Se añadió K_2CO_3 (226,3 mg, 1,6377 mmol) seguido de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl) (0,13 ml, 0,786 mmol) a una solución agitada del compuesto C (160 mg, 0,655 mmol) en DMF (3,2 ml) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25-30 °C durante un periodo de 18 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

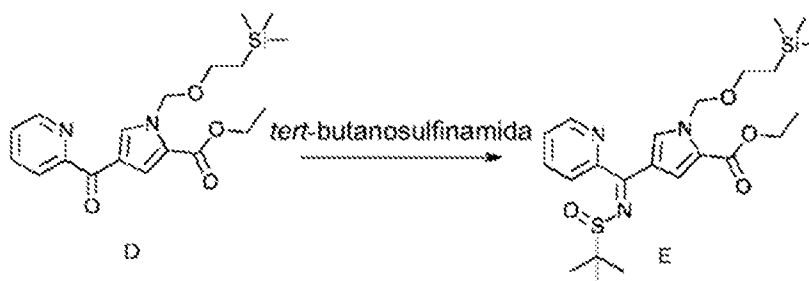
Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 40 °C obteniéndose un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el producto D como un aceite espeso transparente.

Rendimiento: 50 mg, (20,4 %)

1H -RMN- $CDCl_3$ (400 MHz): δ : -0,08 (9H, s), 0,94 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 1,38 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 3,60 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 4,34 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 5,77 (2H, s), 7,46 - 7,49 (1H, m), 7,86 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,88 - 7,90 (1H, m), 8,13 - 8,15 (1H, m), 8,72 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 8,73 (1H, d, $J=2,0$ Hz);

LCMS: 375,3 $[M+H]^+$

Etapla 4: Síntesis de 4-[(*tert*-butilsulfinilimino)(2-piridil)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-2-pirrolcarboxilato de etilo (E)



Se añadió *tert*-butanosulfinamida (126,2 mg, 1,041 mmol) y $Ti(OEt)_4$ (0,36 mL, 1,735 mmol) a una solución agitada del compuesto D (130 mg, 0,347 mmol) en THF seco (1,95 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante un periodo de 18 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

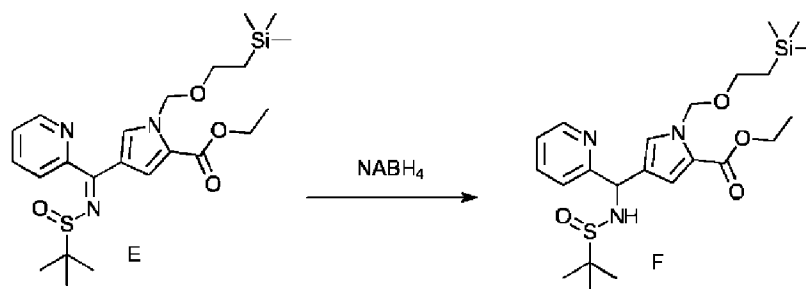
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con agua helada (5 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 40 °C obteniéndose un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo/hexano como eluyente obteniéndose el compuesto E como un aceite amarillo.

Rendimiento: 110 mg, (66,3 %)

1H -RMN- $DMSO-d_6$ (400 MHz): δ : -0,09 (9H, s), 0,92 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 1,15 (9H, s), 1,25 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 3,44 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 4,23 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 5,62 (2H, s), 7,06 (1H, bs), 7,51 - 7,56 (3H, m), 7,93 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 8,66 (1H, d, $J=4,4$ Hz);

LCMS: 478,2 $[M+H]^+$

Etapla 5: Síntesis de 4-[(*tert*-butilsulfinilamino)(2-piridil)metil]-1-[[2-(trimetilsililo)-etoxi]metil]-2-pirrolcarboxilato de etilo



Se añadió NaBH_4 (435 mg, 1,151 mmol) a una solución agitada del compuesto E (110 mg, 0,230 mmol) en THF seco (2,2 mL) a -78°C . La mezcla de reacción resultante se agitó a -40°C - 60°C durante un periodo de 5 h y a 25 - 30°C durante 6 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

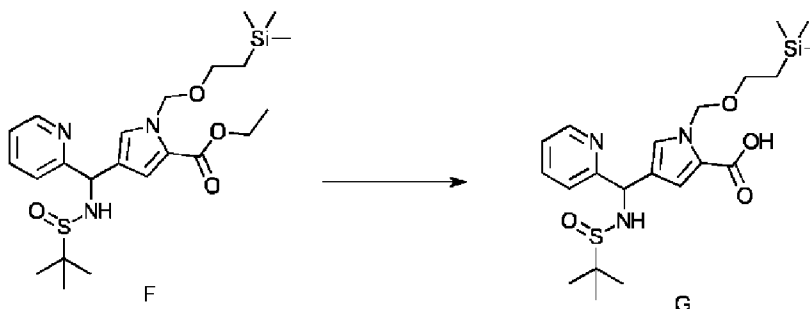
- 5 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con agua helada (5 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3×5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 40°C obteniéndose el compuesto crudo F como un aceite amarillo pálido. El material crudo se utilizó tal cual para la reacción siguiente.

Rendimiento: 100 mg, (crudo)

- 10 ^1H -RMN-DMSO- d_6 (300 MHz): δ : -0,10 (9H, s), 0,75 (2H, t, $J = 10,4$ Hz), 1,06 - 1,26 (12H, m), 3,37 (2H, t, $J = 2,8$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 3,6$ Hz), 5,38 - 5,42 (1H, s), 5,54 (2H, s), 5,89 - 5,92 (1H, s), 6,76 - 6,78 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,26 - 7,31 (1H, m), 7,49 - 7,55 (1H, m), 7,77 - 7,71 (1H, m), 8,48 - 8,51 (1H, m);

LCMS: 480,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapla 6: Síntesis de ácido 4-[(*tert*-butil sulfonilamino)(2-piridil)metil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-2-pirrolcarboxílico



- 15 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (41,54 mg, 0,990 mmol) a una solución agitada del compuesto F (95 mg, 0,198 mmol) en una mezcla de THF/metanol/agua (2,85 mL, 0,95 ml cada uno) a temperatura ambiente (20 - 25°C). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un periodo de 18 h a 25 - 30°C . El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

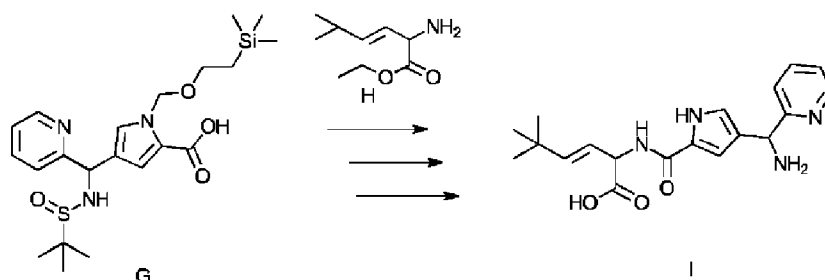
- 20 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua purificada (5 mL) y se lavó con MTBE (2×10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~ 5 -6 mediante una solución de HCl 0,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a 40°C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo se lavó con hexano (5 mL) y éter dietílico (10 mL) obteniéndose el compuesto crudo G como un sólido blanquecino. El compuesto crudo se utilizó tal cual para la reacción siguiente.

Rendimiento: 54 mg, (crudo)

^1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : -0,10 (9H, s), 0,75 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,06 - 1,13 (9H, m), 3,39 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 5,42 - 5,44 (1H, s), 5,54 (2H, s), 5,89 - 5,91 (1H, s), 6,72 - 6,79 (1H, m), 7,04 - 7,08 (1H, m), 7,25 - 7,28 (1H, m), 7,45 - 7,49 (1H, m), 7,52 - 7,61 (1H, m), 7,76 - 7,79 (1H, m), 8,46 - 8,49 (1H, m);

- 30 LCMS: 452,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

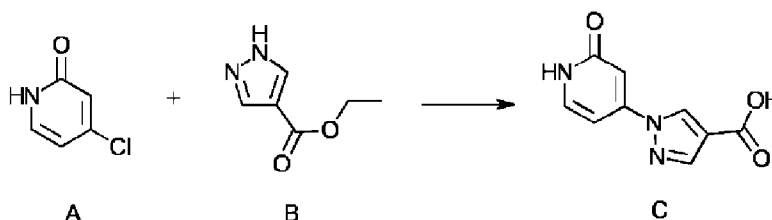
Etapla 7: Síntesis del ácido (*E*)-2-{4-[amino(2-piridil)metil]-2-pirrolilcarbonilamino}-5,5-dimetil-3-hexenoico (I) (SI13)



La etapa final en la síntesis del compuesto I se llevó a cabo de la misma manera que se describe anteriormente para el Ejemplo 7, etapas 7 y 8, comenzando con el acoplamiento del (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (H) con el compuesto preparado G, seguido de la hidrólisis posterior del éster etílico resultante y la eliminación de los dos grupos protectores restantes. El producto final se aisló como una mezcla de diastereómeros.

Ejemplo 11 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(2-oxo-4-piridil)-4-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico (SI16)

Etapla 1: Síntesis del ácido 1-(2-oxo-4-piridil)-4-pirazolcarboxílico (C)

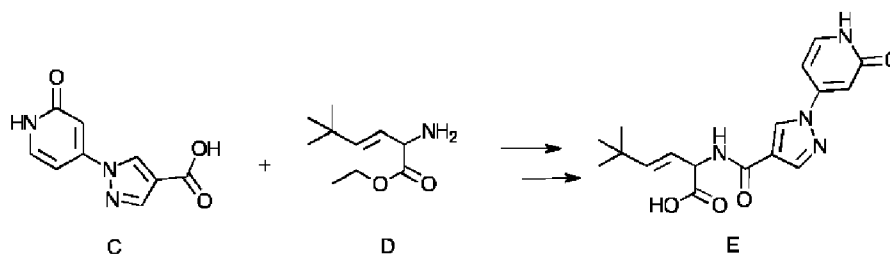


Se mezclaron 4-cloro-1*H*-piridina-2-ona (A) (200 mg, 1,54 mmol), 1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (B) (325 mg, 2,32 mmol) y carbonato de cesio (760 mg, 2,33 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona seca (0,5 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 16 horas.

Una vez completada la reacción, se añadió acetato de etilo (3 ml). La mezcla se agitó y luego se centrifugó. Se eliminó el sobrenadante, se añadió más acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó nuevamente, se centrifugó y se eliminó el sobrenadante. Se añadieron agua y NaOH (0,5 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Luego se centrifugó la mezcla y se eliminó el sobrenadante. Se añadió agua y se agitó nuevamente la mezcla y se centrifugó. Se eliminó el sobrenadante. El material sólido obtenido se secó al vacío a 45 °C obteniéndose un sólido beige, 439 mg. Se detectaron dos compuestos en una proporción 1:1 según LC-MS y RMN y se asignaron a una mezcla del compuesto C y su éster etílico correspondiente.

La mezcla cruda (50 mg) se disolvió en metanol (0,5 mL) y se añadió NaOH acuoso (aq) (5 M, 0,5 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla resultante se acidificó a un pH 4-5 mediante la adición de HCl acuoso (5 M). La mezcla se centrifugó y se eliminó el sobrenadante. Se añadieron agua y acetonitrilo y se evaporaron los disolventes. El compuesto sólido crudo C formado se utilizó directamente en la siguiente etapa.

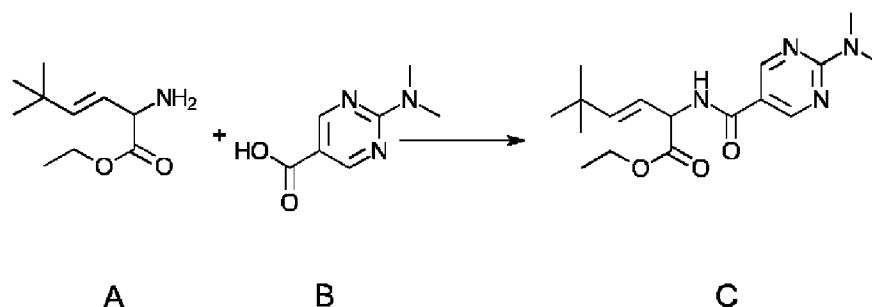
Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(2-oxo-4-piridil)-4-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico (E) (SI16)



La etapa final en la síntesis del compuesto E se llevó a cabo de la misma manera que se describe anteriormente para el Ejemplo 5, comenzando con el acoplamiento del (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo(D) con el compuesto preparado C, seguido de la hidrólisis posterior del éster etílico resultante obteniendo el producto esperado.

Ejemplo 12 - Síntesis del ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI17)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



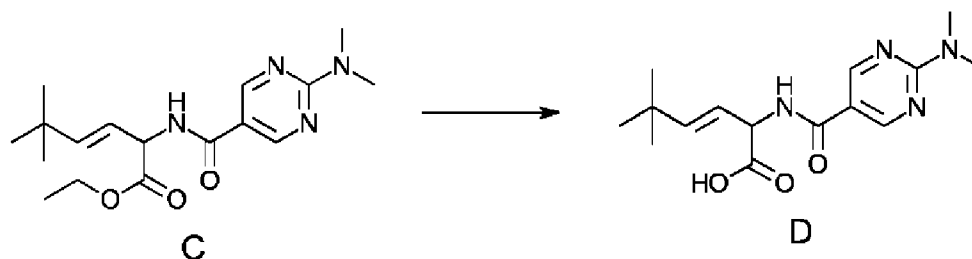
Se añadió ácido 2-(dimetilamino)-5-pirimidincarboxílico (B) (90,10 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,376 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,028 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto C puro como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 25 mg, 13,8 %

LCMS: 335,26 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (15,69 mg, 0,37 mmol) a una solución agitada del compuesto C (25 mg, 0,07 mmol) en THF/metanol/agua (0,75 mL, 1:1:1, 0,25 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo.

El material crudo se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose el compuesto D puro como un sólido blanco.

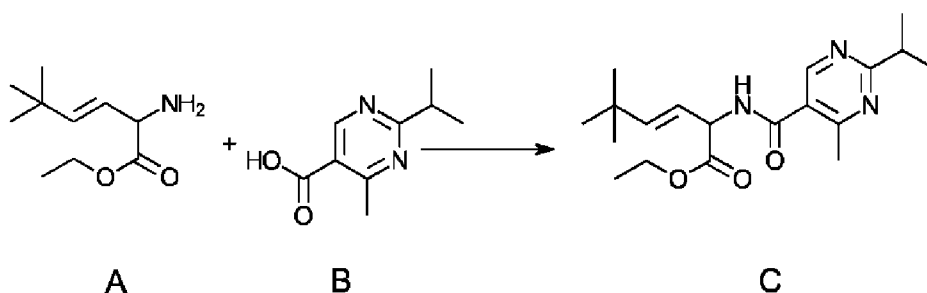
Rendimiento: 16,4 mg

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,98 (9H, s), 3,17 (6H, s), 4,78-4,81 (1H, m), 5,49-5,54 (1H, m), 5,76 (1H, d, *J*=16,4 Hz), 8,50 (1H, bs) 8,78 (2H, s);

LCMS: 307,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC- 94,39 %

Ejemplo 13 - Síntesis del ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI49)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-2-(2-isopropilo-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



Se añadió ácido 2-isopropilo-4-metil-5-pirimidincarboxílico (B) (144,16 mg, 0,80 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (150 mg, 0,80 mmol) en DMF (3,75 mL) seguido de DIPEA (0,55 mL, 3,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,52 mL, 2,4 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

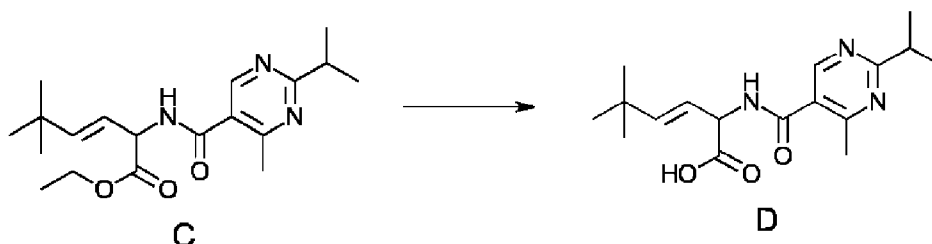
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el producto C puro como un aceite espeso de color amarillo.

Rendimiento: 66 mg (35,9 %)

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,12 (9H, s), 1,39-1,46 (9H, m), 2,73 (3H, s), 3,28-3,32 (1H, m), 4,35-4,38 (2H, m), 5,14 (1H, d, *J*=7,5 Hz), 5,62-5,70 (1H, m), 6,07 (1H, d, *J*=15,3 Hz), 6,94-7,26 (1H, m), 8,76 (1H, s);

LCMS: 348,3 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (39,9 mg, 1,04 mmol) a una solución agitada del compuesto C (66 mg, 0,19 mmol) en THF/metanol/agua (2,4 mL, 1:1:1, 0,8 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL), la capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo.

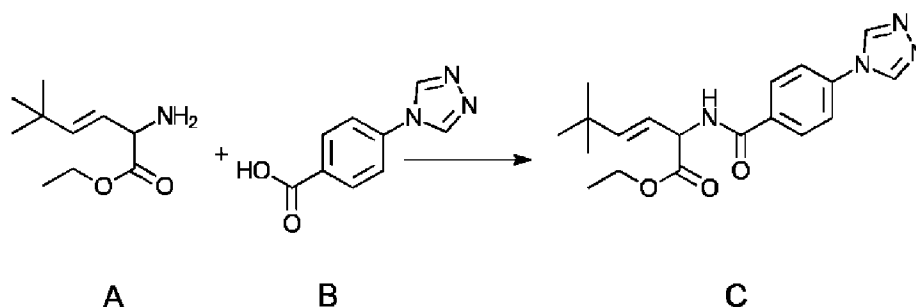
El material crudo se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro D como un sólido blanco.

Rendimiento: 12 mg

¹H-RMN-DMSO-*d*₆ (400 MHz): δ: 0,98 (9H, s), 1,24 (6H, d), 2,48 (3H, s), 3,05-3,12 (1H, m), 4,81-4,84 (1H, m), 5,42-5,48 (1H, m), 5,81-5,85 (1H, m), 8,59 (1H, s), 8,94 (1H, d, *J*=7,2 Hz), 12,74 (1H, bs); LCMS: 320,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC: 94,9 %.

Ejemplo 14 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (SI23)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoato de etilo (C)



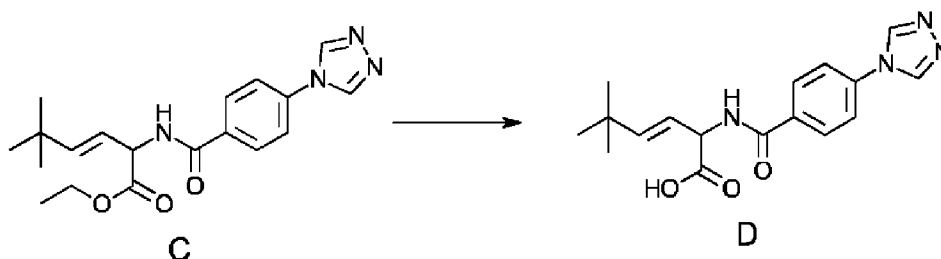
Se añadió ácido *p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoico (B) (50,88 mg, 0,26 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (50 mg, 0,26 mmol) en DMF (1,25 mL) seguido de DIPEA (0,18 mL, 1,07 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (0,51 mL, 0,807 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C puro como un líquido amarillo y espeso.

Rendimiento: 50 mg (52,0 %)

¹H-RMN-CD₃OD (300 MHz): δ: 0,98 (9H, s), 1,30-1,34 (3H, m), 4,19-4,25 (2H, m), 5,07 -4,89 (1H, m), 5,58-5,65 (1H, m), 5,92-5,97 (1H, m), 7,80 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,09 (2H, d, *J* = 9 Hz), 9,13 (2H, s); LCMS: 357,4 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (29,46 mg, 0,70 mmol) a una solución agitada del compuesto C (50 mg, 0,14 mmol) en THF/metanol/agua (1,5 mL, 1:1:1, 0,5 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo.

El material crudo se lavó con hexano (5 ml) obteniéndose una mezcla de dos isómeros como un sólido blanquecino. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto puro D como un sólido blanco.

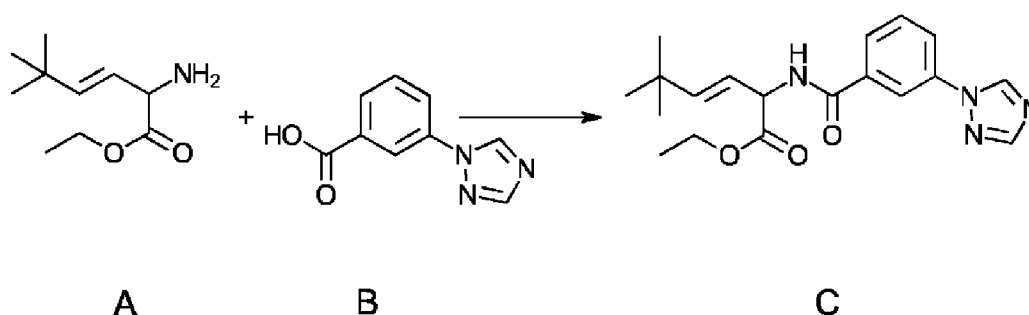
Rendimiento: 4,4 mg;

¹H-RMN-DMSO-*d*₆ (400 MHz): δ: 0,9 (9H, s), 4,89-4,90 (1H, t, *J* = 6,4 Hz), 5,57-5,59 (1H, m), 5,80-5,84 (1H, m), 7,85 - 7,86 (2H, dd, *J*₁=2 Hz, *J*₂=7,2 Hz), 8,07-8,08 (1H, dd, *J*₁=1,6 Hz, *J*₂=6,8 Hz), 8,89-8,91 (1H, d), 9,23(2H, s), 12,63(1H, bs),

LCMS: 329,4 [M+H]⁺; pureza por HPLC 99,4 %

Ejemplo 15 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico (S124)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoato de etilo(C)



Se añadió ácido *m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoico (B) (101,96 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,37 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,02 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

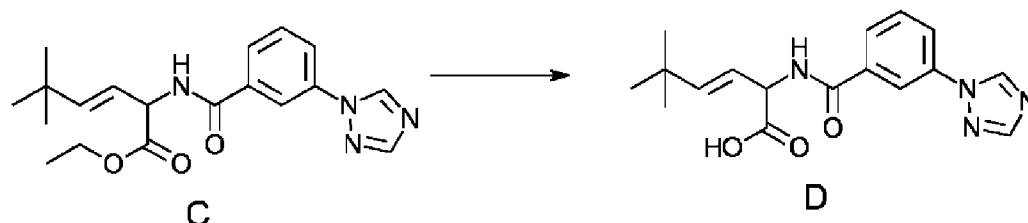
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un líquido amarillo y espeso.

Rendimiento: 64 mg, (33,3 %)

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,07 (9H, s), 1,24-1,30 (3H, m), 4,21- 4,24 (2H, m), 5,05 - 5,07 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,60 - 5,64 (1H, m), 5,93-5,97 (1H, m), 7,66-7,70 (1H, m), 7,94 (1H, d, *J*=7,6 Hz), 8,03-8,05 (1H, m), 8,21 (1H, s), 8,34 (1H, s), 9,17 (1H, s);

LCMS: 357,6 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (37,69 mg, 0,8975 mmol) a una solución agitada del compuesto C) (64 mg, 0,1795 mmol) en THF/metanol/agua (1,92 mL, 1:1:1, 0,64 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El material crudo se lavó con hexano (5 ml) obteniéndose una mezcla de dos isómeros como un sólido blanquecino. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto D como un sólido blanco.

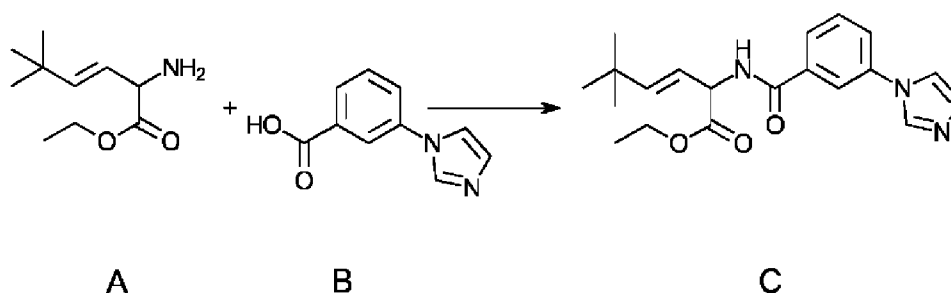
Rendimiento: 29 mg

¹H-RMN-DMSO-*d*₆ (400 MHz): δ: 1,0 (9H, s), 4,90 - 4,94 (1H, m), 5,54-5,60 (1H, m), 5,83-5,87 (1H, m), 7,67 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7,94 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8,02 - 8,05 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,34 (1H, t, *J* = 1,6 Hz), 9,00 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 9,36 (1 H, s), 12,60 (1H, bs);

LCMS: 329,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC - 99,6 %

Ejemplo 16 - Síntesis del ácido (*E*)-2-[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI25)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-2-[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



Se añadió ácido *m*-(1-imidazolil)benzoico (B) (101,5 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,37 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

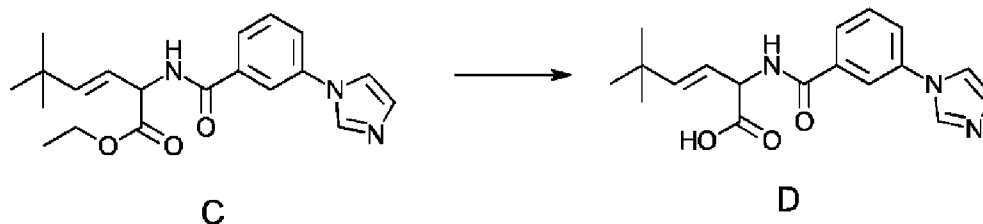
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un producto bruto. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C puro como un aceite espeso de color marrón.

Rendimiento: 65 mg, (33,9 %)

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,04 (9H, s), 1,24 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,18 - 4,21 (2H, m), 5,02 - 5,04 (1H, m), 5,69 - 5,61 (1H, m), 5,90 - 5,94 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,62 - 7,64 (2H, m), 7,77-7,79 (1H, m), 7,87 - 7,89 (1H, m), 8,05 (1H, s), 8,21 (1H, s);

LCMS: 356,3 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-2-[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (32,5 mg, 0,77 mmol) a una solución agitada del compuesto C (61 mg, 0,17 mmol) en THF/metanol/agua (1,83 mL, 1:1:1, 0,61 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

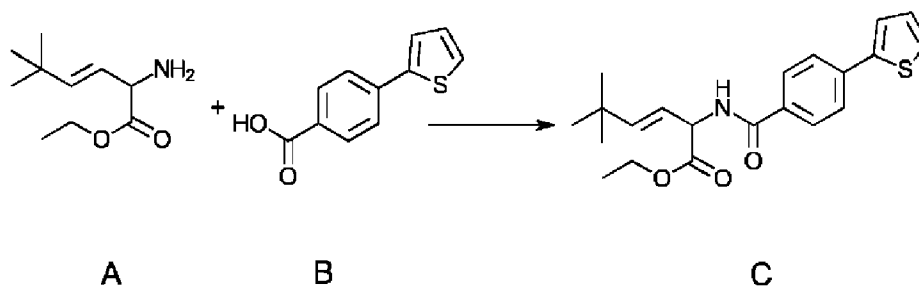
Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanco. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro D como un sólido blanco.

Rendimiento: 20 mg

¹H-RMN-DMSO-*d*₆ (400 MHz): δ: 1,22 (9H, s), 4,93-4,97 (1H, m), 5,52 - 5,60 (1H, m), 5,82 - 5,89 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,61 - 7,67 (1H, m), 7,83-7,91 (3H, m), 8,13 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,94 (1H, d, *J*=9,2 Hz), 12,63 (1H, bs); LCMS: 328,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC- 99,6 %

Ejemplo 17 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI51)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoato de etilo (C)



Se añadió ácido *p*-(2-tienil)benzoico (B) (108,1 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,37 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (TsP, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

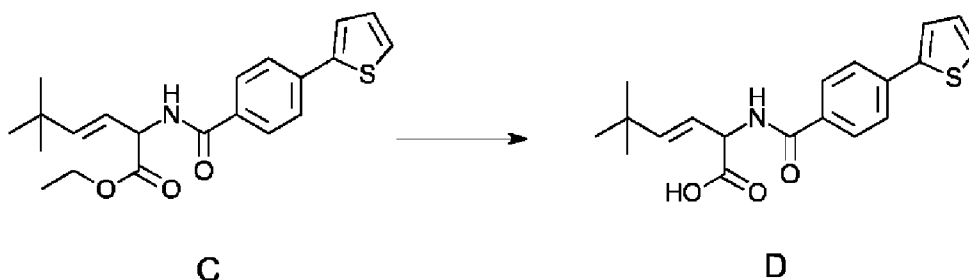
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color amarillo pálido.

Rendimiento: 117 mg (59,4 %)

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,04 (9H, s), 1,24 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,19 (2H, d, *J* = 5,6 Hz), 5,01 - 5,03 (1H, m), 5,48 - 5,53 (1H, m), 5,88 - 5,92 (1H, m), 7,10 - 7,14 (1H, m), 7,42 - 7,50 (2H, m), 7,71 - 7,73 (2H, m), 7,85 - 7,88 (2H, m);

LCMS: 372,10 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (31,6 mg, 0,75 mmol) a una solución agitada del compuesto C (112 mg, 0,30 mmol) en MeOH: THF: agua (3,3 mL, 1:1:1, 1,1 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 7 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

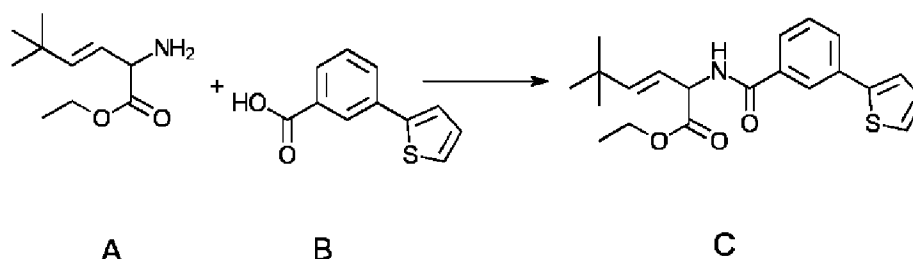
Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~4-5 mediante una solución saturada de hidrogenosulfato de potasio y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla de dos isómeros como un sólido blanco. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto D puro como un sólido blanco.

Rendimiento: 48 mg;

¹H-RMN-DMSO-*d*₆ (400 MHz): δ: 1,00 (9H, s), 4,87 - 4,91 (1H, m), 5,53 - 5,61 (1H, m), 5,84 (1H, d, *J* = 20,8 Hz), 7,16 - 7,19 (1H, m), 7,62 - 7,65 (2H, m), 7,74 - 7,77 (2H, m), 7,93 - 7,96 (2H, m), 8,81 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 12,62 (1H, bs); LCMS: 344,4 [M+H]⁺; pureza por HPLC- 99,1 %;

Ejemplo 18 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (SIS2)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoato de etilo (C)



Se añadió ácido *m*-(2-tienil)benzoico (B) (109,96 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,37 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,02 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

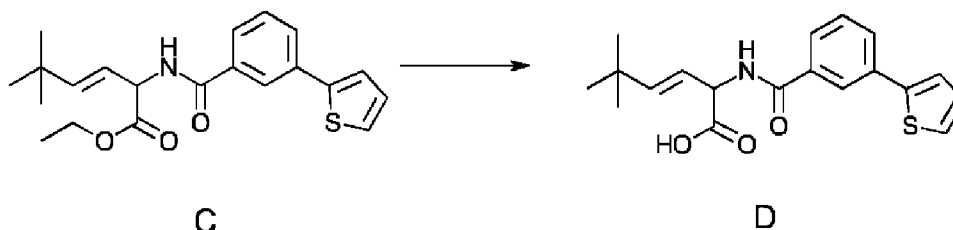
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un líquido amarillo y espeso.

Rendimiento: 100 mg, (49,8 %)

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,04 (9H, s), 1,25 (3H, t, *J* = 6,8 Hz), 4,18 - 4,21 (2H, m), 5,03 (1H, m), 5,57- 5,62 (1H, m);

LCMS: 372,08 [M+H]⁺

Etapa 2: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (56,51 mg, 1,34 mmol) a una solución agitada del compuesto C (100 mg, 0,26 mmol) en THF/metanol/agua (3,0 mL, 1:1:1, 1,0 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto puro D.

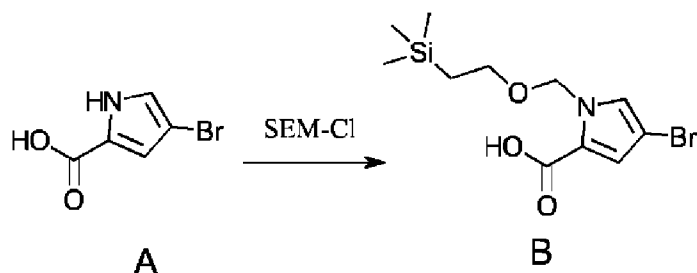
Rendimiento: 52,8 mg;

¹H-RMN-DMSO-*d*₆ (400 MHz): δ: 1,01 (9H, s), 4,89 - 4,94 (1H, m), 5,54- 5,62 (1H, m), 5,81-5,87 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,16-7,19 (1H, m), 7,49- 7,54 (1H, m), 7,60 (2H, d, *J* = 5,7 Hz), 7,83 (2H, d, *J* = 7,5 Hz), 8,14 (1H, s), 8,93 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 12,72 (1H, bs);

LCMS: 344,2 [M+H]⁺; pureza por HPLC - 99,8 %.

Ejemplo 19 - Síntesis del ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI28)

Etapa 1: Síntesis del ácido 4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2-pirrolcarboxílico (B)



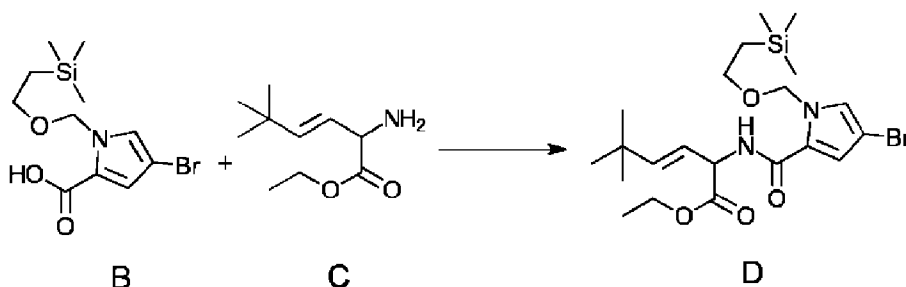
Se añadió SEM-Cl (0,279 ml, 1,57 mmol) a una solución agitada de ácido 4-bromo-2-pirrolcarboxílico (A) (250 mg, 1,31 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de K_2CO_3 (653,6 mg, 4,71 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 2 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 5 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de agua y se ajustó a un pH de ~5-6 con HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto B como un líquido espeso e incoloro.

10 Rendimiento: 239 mg (56,7 %)

^1H -RMN-DMSO- d_6 (300 MHz): δ : - 0,01 (9H, s), 0,89 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,73 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 5,37 (2H, s), 6,86 (1H, s), 7,21 (1H, s), 12,37 (1H, bs)

Etapla 2: Síntesis del (*E*)-2-(4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-di-metil-3-hexenoato de etilo (D)



- 15 Se añadió cloruro de oxalilo (0,092 mL, 1,12 mmol) gota a gota junto con una cantidad catalítica de DMF (0,12 mL) a una solución agitada del compuesto B (300 mg, 0,94 mmol) en DCM (6,0 mL) a 0-5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25-30 °C durante un periodo de 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC (la parte alícuota se diluyó con MeOH y se confirmó la formación de éster metílico).

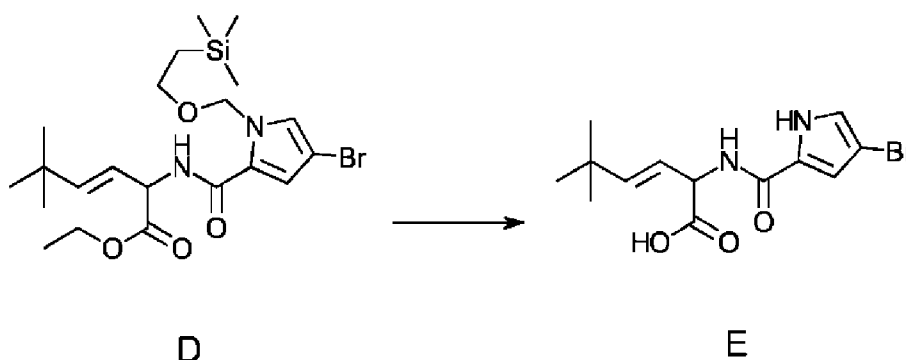
- 20 Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad a 35 °C y se eliminó con tolueno (5 ml x 3). Después de una concentración completa, se obtuvo un aceite espeso de color amarillo. Este se disolvió aún más en DCM (3 ml) y luego se añadió a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (C) (0,16 g, 0,0009 mol) y DIPEA (0,62 mL, 0,0036 mol) en DCM (3 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 25 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO_3 a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto D como un líquido amarillo y espeso.

30 Rendimiento: 109 mg (21,9 %);

^1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : 1,02 (9H, s), 1,14- 1,18 (3H, m), 4,10 - 4,13 (2H, m), 4,83 - 4,88 (1H, m), 5,44 - 5,52(1H, m), 5,75 - 5,85 (1H, m), 7,02 (2H, s), 8,49 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 11,88 (1H, bs); LCMS: 381,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

Etapla 3: Síntesis del ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (E)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (58,8 mg, 1,39 mmol) a una solución agitada del compuesto D (100 mg, 0,27 mmol) en THF/metanol/agua (3,0 mL, 1:1:1, 1,0 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 5 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto E puro como un sólido
- 10 amarillo pálido.

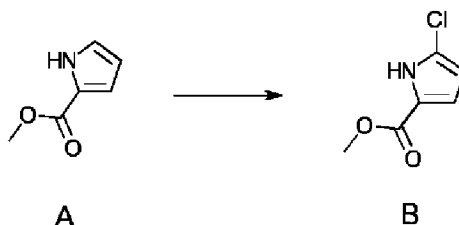
Rendimiento: 5,2 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (300 MHz): δ: 0,99 (9H, s), 4,79 (1H, m), 5,48-5,55 (1H, m), 5,71-5,76 (1H, m), 6,99 (2H, s), 8,26 (1H, bs), 11,87 (1H, bs);

LCMS: 353,20 [M+Na]⁺; pureza por HPLC- 98,5 %

- 15 Ejemplo 20 - Síntesis del ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI29)

Etapla 1: Síntesis del metil 5-cloro-2-pirrolcarboxilato (B)



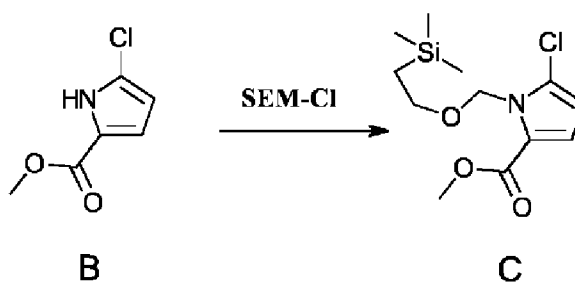
- 20 Se añadió gota a gota una solución previamente disuelta de hipoclorito de *t*-butilo en CCl₄ (40,1 mL) a una solución agitada de 2-pirrolcarboxilato de metilo (A) (1,18 g, 9,4 mmol) en CCl₄ (200,6 mL) a 25-30 °C. La mezcla resultante se agitó durante un período de 24 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a 40 °C obteniéndose un residuo crudo. El residuo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto B como un sólido blanco.

Rendimiento: 0,62 g (41,3 %);

- 25 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 3,74 (3H, s), 6,13 - 6,15 (1H, m), 6,76 - 6,78 (1H, m), 12,70 (1H, bs); LCMS: 159,85 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del 5-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2-pirrolcarboxilato de metilo (C)



Se añadió K_2CO_3 (0,46 g, 3,3 mmol) a una solución agitada del compuesto B (0,3 g, 1,8 mmol) en DMF (3 mL) a 25-30 °C. Después de 5 min, se añadió SEM-cloruro (0,39 mL, 2,2 mmol) gota a gota a 25-30 °C. La mezcla resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

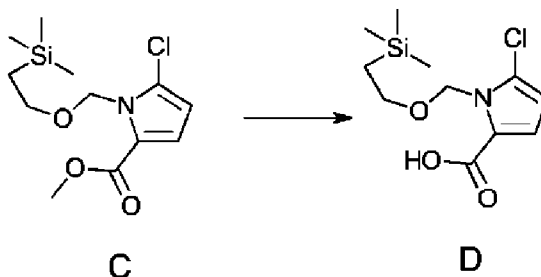
- 5 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un residuo crudo. El residuo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite incoloro.

10 Rendimiento: 0,47 g (86,4 %)

1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : -0,09 (9H, s), 0,79 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,49 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,74 (3H, s), 5,69 (2H, s), 6,33 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 6,98 (1H, d, $J=4,0$ Hz);

LCMS: 312,2 $[M+Na]^+$

Etapla 3: Síntesis del ácido 5-cloro-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2-pirrolcarboxílico (D) [0312]



- 15 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,16 g, 4,01 mmol) a una solución agitada del compuesto C (0,46 g, 1,6 mmol) en MeOH/THF/agua (13,8 mL, 1:1:1, 4,6 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

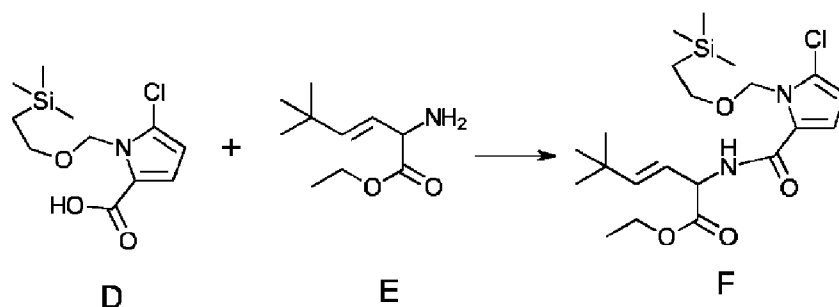
- 20 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~4-5 mediante una solución saturada de hidrogenosulfato de potasio y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose el compuesto D como un sólido blanco.

Rendimiento: 0,42 g (35,5 %);

- 25 1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : -0,08 (9H, s), 0,79 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,49 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 5,72 (2H, s), 6,27 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 12,64 (1H, bs);

LCMS: 298,2 $[M+Na]^+$

Etapla 4: Síntesis del (E)-2-(5-cloro-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-di-metil-3-hexenoato de etilo (F)



Se añadió cloruro de oxalilo a 0-5 °C a una solución agitada del compuesto D (0,2 g, 0,72 mmol) en DMF (4,0 mL) seguido de DMF (0,08 mL). La mezcla resultante se agitó durante un período de 2 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

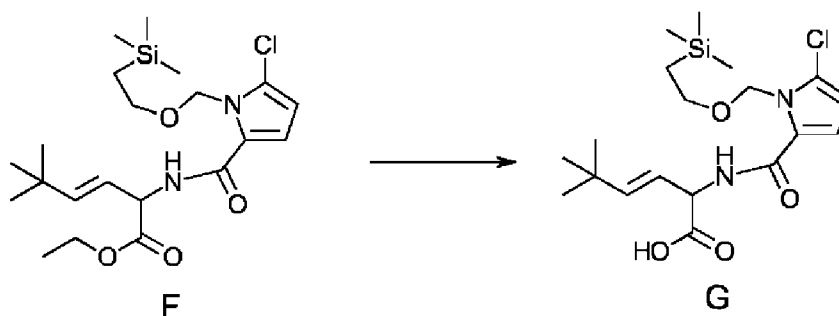
- 5 Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se secó a 40 °C. La solución predisuelta del residuo resultante en DCM (4,0 ml) se añadió a (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (**E**) (0,13 g, 0,72 mmol) seguido de DIPEA (0,5 mL, 2,8 mmol) a 25-30 °C. La mezcla resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con DCM (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto **F** como un aceite marrón pálido.

Rendimiento: 0,228 g (70,9 %);

- 15 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: -0,09 (9H, s), 0,76 (2H, t, *J* = 9,6 Hz), 0,98 (9H, s), 1,15 (3H, t, *J* = 9,6 Hz), 3,44 (2H, t, *J* = 10,4 Hz), 4,10 (2H, q, *J* = 9,6 Hz), 4,82 (2H, t, *J* = 9,6 Hz), 5,45 - 5,53 (1H, m), 5,74-5,83 (3H, m), 6,26 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,61 (1H, d, *J* = 9,2 Hz); LCMS: 462,17 [M+Na]⁺

Etapas 5: Síntesis del ácido (*E*)-2-(5-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (**G**)



- 20 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,052 g, 1,2 mmol) a una solución agitada del compuesto **F** (0,22 g, 0,49 mmol) en MeOH/THF/agua (6,6 mL, 1:1:1, 2,2 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

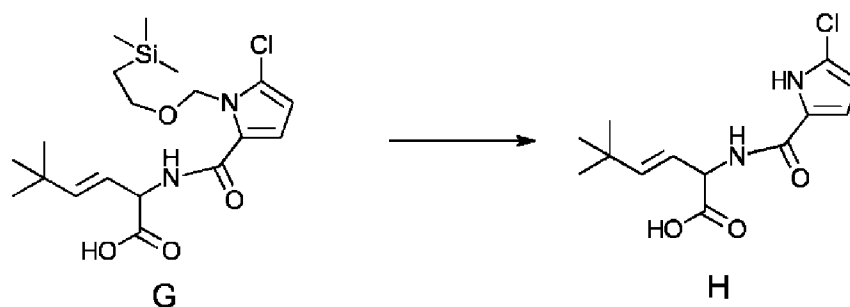
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~4-5 mediante una solución saturada de hidrogenosulfato de potasio y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido resultante se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose el compuesto **G** como un sólido blanco y gomoso.

Rendimiento: 0,19 g (95,9 %);

- 30 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: -0,09 (9H, s), 0,78 (2H, t, *J*=9,6 Hz), 0,98 (9H, s), 3,44 (2H, t, *J*=7,6 Hz), 4,78 (1H, t, *J*=6,4 Hz), 5,48 - 5,53 (1H, m), 5,69-5,79 (3H, m), 6,23 (1H, d, *J*=4,0 Hz), 6,99 (1H, d, *J*=4,0 Hz), 8,40 (1H, d, *J*=6,8 Hz), 12,71 (1H, s);

LCMS: 437,10 [M+Na]⁺

Etapas 6: Síntesis del ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (**H**)



Una solución de 1,4-dioxano (3,8 mL) en HCl 4 M se añadió a una solución agitada del compuesto G (0,19 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (0,95 mL) a 25-30 °C. La mezcla resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 5 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo se lavó con hexano (5 mL) hasta formar un sólido blanco (0,13 g).

Se añadió una solución de hidróxido de amonio (0,9 mL) a una solución cruda del material sólido (90 mg, 0,28 mmol) en ACN (1,8 mL) a 25-30 °C. La mezcla resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 10 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a 40 °C obteniéndose un residuo crudo. El residuo se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose el producto puro H, como un sólido blanco.

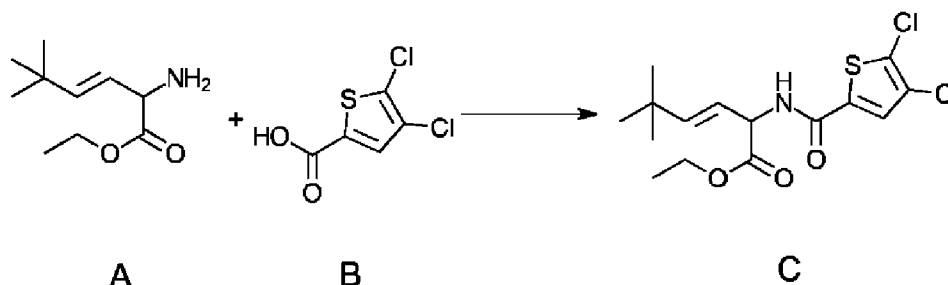
Rendimiento: 19,7 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,97 (9H, s), 4,81 - 4,85 (1H, m), 5,45 - 5,51 (1H, m), 5,74 - 5,78 (1H, m), 6,04 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,88 (1H, d, J=4,0 Hz), 8,26 (1H, d, J=7,8 Hz); 12,2 4(1H, bs), 12,60 (1H, bs); LCMS: 285,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC- 98,4 %

15

Ejemplo 21 - Síntesis del ácido (E)-2-(4,5-dicloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI62)

Etapas 1: Síntesis del (E)-2-(4,5-dicloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



- 20 Se añadió ácido 4,5-dicloro-2-tienoico (B) (103,8 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,37 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

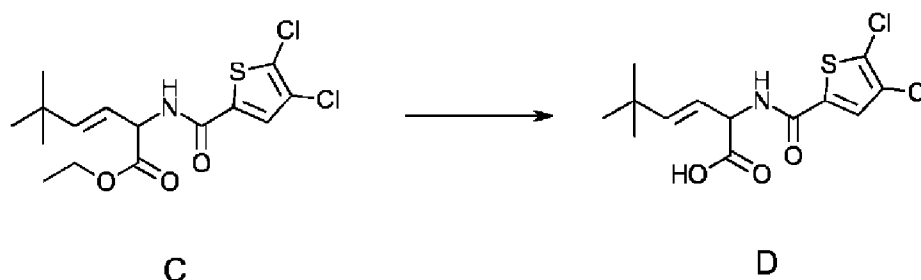
- 25 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un producto bruto. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color amarillo pálido.

Rendimiento: 148 mg (76,6 %);

- 30 ¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,02 (9H, s), 1,22 - 1,26 (3H, m), 4,16 - 4,17 (2H, m), 4,93 - 4,96 (1H, m), 5,50 - 5,53 (1H, m), 5,86 - 5,90 (1H, m), 7,68 - 7,69 (1H, m);

LCMS: 363,97 [M+H]⁺

Etapas 2: Síntesis del ácido (E)-2-(4,5-dicloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (40,9 mg, 0,97 mmol) a una solución agitada del compuesto C (142 mg, 0,38 mmol) en MeOH/THF/agua (4,26 mL, 1:1:1, 1,42 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 2.5 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 5 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~4-5 mediante una solución saturada de hidrogenosulfato de potasio y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla de dos como un sólido blanco. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto
- 10 puro D como un sólido blanco.

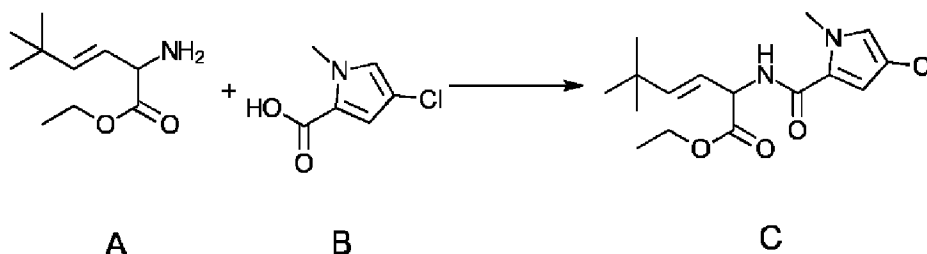
Rendimiento: 65 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,99 (9H, s), 4,81 - 4,86 (1H, m), 5,44 - 5,52 (1H, m), 5,84 (1H, d, *J* = 21,2 Hz), 8,01 (1H, s), 9,02 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 12,81 (1H, bs);

LCMS: 336,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC- 98,4 %,

- 15 Ejemplo 22 - Síntesis del ácido (E)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarboxilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI31)

Etapas 1: Síntesis del (E)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarboxilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo(C)



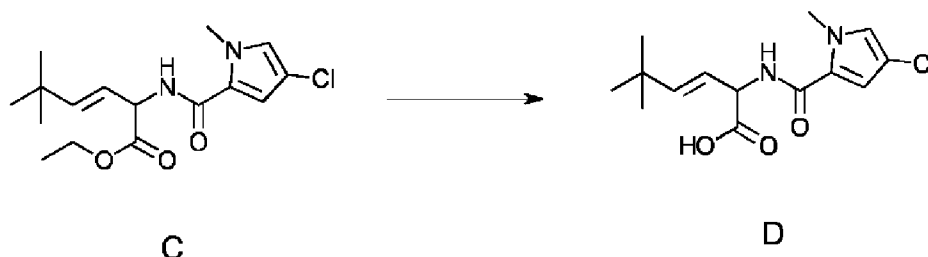
- 20 Se añadió ácido 4-cloro-1-metil-2-pirrolcarboxílico (B) (86 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,35 mL, 2,12 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 25 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto C puro como un aceite espeso e incoloro.

Rendimiento: 11 mg (6,5 %)

LCMS: 327,5 [M+H]⁺

Etapas 2: Síntesis del ácido (E)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarboxilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7 mg, 0,15 mmol) a una solución agitada del compuesto C (11 mg, 0,03 mmol) en MeOH/THF/agua (0,33 mL, 1:1:1). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

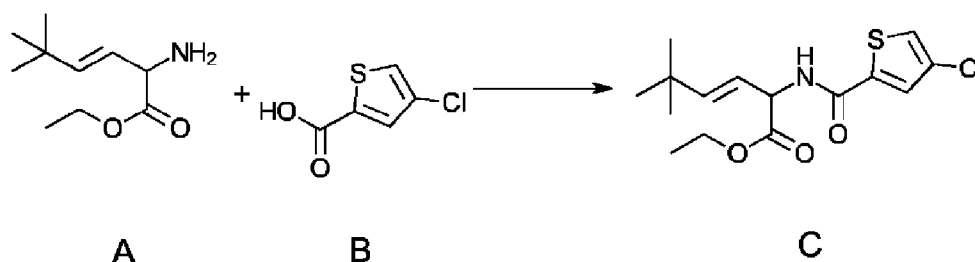
- 5 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El material sólido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanco. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto D como un sólido blanco.

10 Rendimiento: 0,4 mg

LCMS: 299,2 [M+H]⁺

Ejemplo 23 - Síntesis del ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI32)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



- 15 Se añadió ácido 4-cloro-2-tienoico (B) (97,26 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,35 mL, 2,12 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

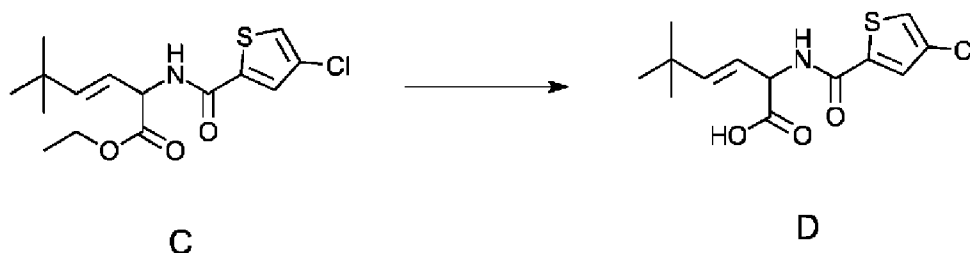
- 20 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color marrón.

Rendimiento: 47 mg (27,0 %)

- 25 ¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 0,96 (9H, s), 1,26 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,16-4,24 (2H, m), 4,96-4,98 (1H, m), 5,53-5,59 (1H, m), 5,93 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,56 (1H, s), 7,73 (1H, s);

LCMS: 330,3 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (39,9 mg, 1,04 mmol) a una solución agitada del compuesto C (47 mg, 0,14 mmol) en THF/metanol/agua (1,41 mL, 1:1:1, 0,47 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto D puro como un sólido blanco.

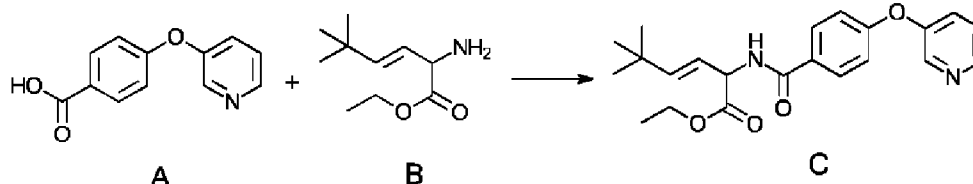
Rendimiento: 22 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,97 (9H, s), 4,76 (1H, t, J=6,8 Hz), 5,46-5,51 (1H, m), 5,74 (1H, d, J=16,0 Hz), 7,80 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,76 (1H, bs);

LCMS: 302,6 [M+H]⁺; pureza por HPLC- 99,2 %;

Ejemplo 24 - Síntesis del ácido (E)-5,5-dimetil-2-[p-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (SI34)

Etapas 1: Síntesis del (E)-5,5-dimetil-2-[p-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoato de etilo (C)



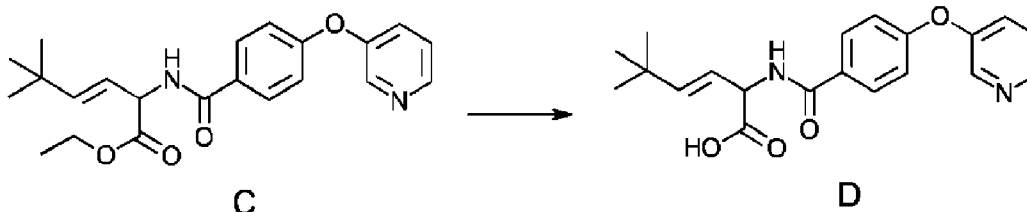
Se añadió ácido p-(3-piridiloxi)benzoico (A) (116 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (B) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,35 mL, 2,12 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color amarillo.

Rendimiento: 50,0 mg, (24,2 %);

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,02 (9H, s), 1,24-1,31 (3H, m), 4,19-4,22 (2H, m), 5,04 (1H, d, J=1,2 Hz), 5,61-5,62 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,46-7,66 (2H, m), 7,91-7,94 (2H, m), 8,37-8,38 (2H, m); LCMS: 383,4 [M+H]⁺

Etapas 2: Síntesis del ácido (E)-5,5-dimetil-2-[p-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (43,9 mg, 1,04 mmol) a una solución agitada del compuesto C (80 mg, 0,20 mmol) en THF/metanol/agua (2,4 mL, 1:1:1, 0,8 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto D puro como un sólido blanco.

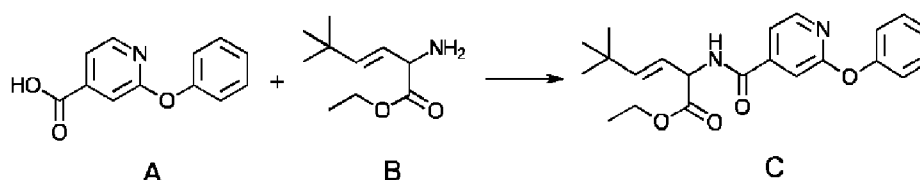
Rendimiento: 3,0 mg;

^1H -RMN-DMSO- d_6 (300 MHz): δ : 1,1 (9H, s), 4,99 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 5,62-5,70 (1H, m), 5,93 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 7,21 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,55-7,66 (2H, m), 8,06 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,53 (2H, d, $J=4,2$ Hz), 8,88 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 12,67 (1H, bs);

5 LCMS: 355,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza por HPLC- 98,9 %;

Ejemplo 25 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxiisonicotinoilamino)-3-hexenoico (SI36)

Etapas 1: Síntesis del (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxiisonicotinoilamino)-3-hexenoato de etilo (C)



10 Se añadió ácido 2-fenoxiisonicotínico (A) (116,15 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (B) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,35 mL, 2,12 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T_3P , solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

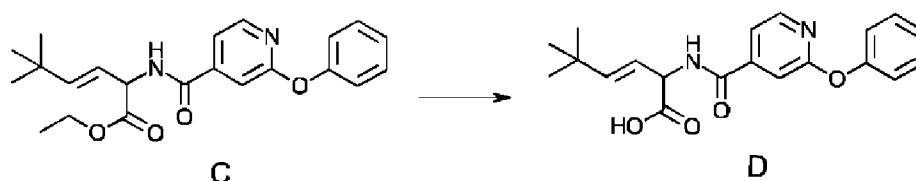
15 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO_3 a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color marrón.

Rendimiento: 103 mg, (49,9 %);

20 ^1H -RMN- CD_3OD (400 MHz): δ : 1,02 (9H, s), 1,23 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,16-4,19 (2H, m), 5,00 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,53 (1H, m), 5,89 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,10 (2H, t, $J = 0,8$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,21 (1H, s), 7,29-7,46 (3H, m), 8,22 (1H, d, $J = 0,8$ Hz);

LCMS: 383,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 2: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxiisonicotinoilamino)-3-hexenoico (D)



25 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (54 mg, 1,3 mmol) a una solución agitada del compuesto C (100 mg, 0,26 mmol) en THF/metanol/agua (3,0 mL, 1:1:1, 1,0 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

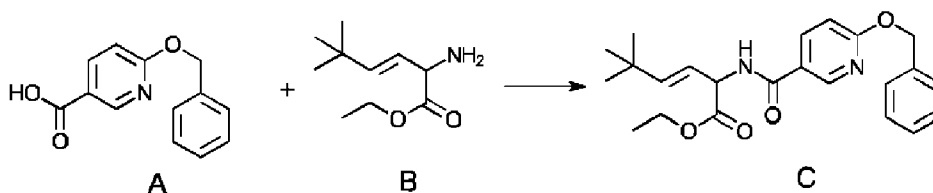
30 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3×5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto D puro como un sólido blanco.

Rendimiento: 45 mg;

35 ^1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : 0,97 (9H, s), 4,84 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,20-7,24 (1H, m), 7,40-7,45 (3H, m), 7,52-7,54 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 9,11 (1H, bs), 12,68 (1H, bs); LCMS: 355,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza por HPLC- 98,4 %;

Ejemplo 26 - Síntesis del ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI39)

Etapas 1: Síntesis del (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



Se añadió ácido 6-(benziloxy)nicotínico (A) (123,7 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (B) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,35 mL, 2,12 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 48 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

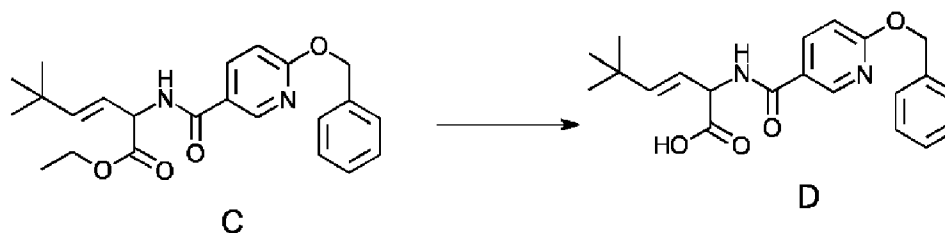
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color marrón.

Rendimiento: 65 mg (30,4 %);

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,03 (9H, s), 1,22-1,26 (3H, m), 4,16-4,20 (2H, m), 5,01 (1H, m), 5,40 (2H, s), 5,58 (2H, d, J=7,2 Hz), 5,89 (2H, d, J=1,2 Hz), 6,88 (1H, m), 7,31-7,35 (3H, m), 7,41-7,43 (2H, m), 8,12 (1H, d, J=2,8 Hz), 8,66 (1H, s);

LCMS: 397,3 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (E)-2-[6-(beniloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (32,8 mg, 0,78 mmol) a una solución agitada del compuesto C (62 mg, 0,15 mmol) en THF/metanol/agua (1,24 ml, 1:1:1, 0,62 ml cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo.

El sólido resultante se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el compuesto D puro como un sólido blanco.

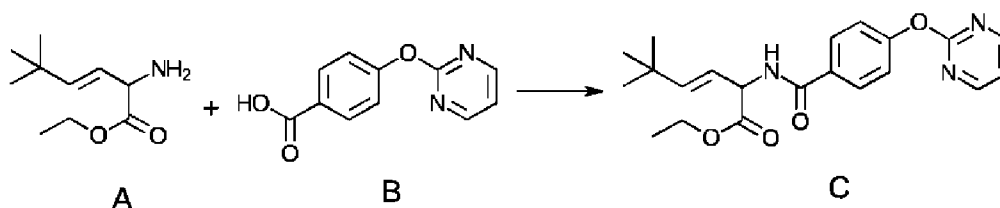
Rendimiento: 16 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,99 (9H, s), 4,87 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,40 (2H, s), 5,53 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,3 (3H, t, J = 4,8 Hz), 7,35-7,46 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,70 (1H, s), 8,81 (1H, bs), 12,66 (1H, bs);

LCMS: 369,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC 98,6 %

Ejemplo 27 - Síntesis del ácido (E)-5,5-dimetil-2-[p-(2-pirimidiniloxi)benzoilaminol]-3-hexenoico (SI41)

Etapla 1: Síntesis del (E)-5,5-dimetil-2-[p-(2-pirimidiniloxi)benzoilamino]-3-hexenoato de etilo (C)



Se añadió ácido *p*-(2-pirimidiniloxy)benzoico (B) (116,6 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,37 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

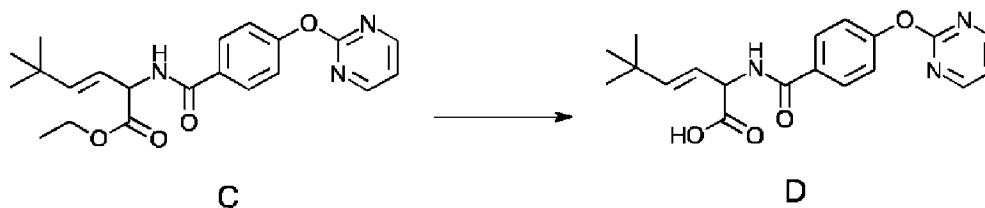
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color marrón.

Rendimiento: 65 mg, (31,6 %);

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,02 (9H, s), 1,16 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,10 (2H, q, *J* = 3,6 Hz), 4,88 - 4,92 (1H, m), 5,52 - 5,57 (1H, m), 5,83 - 5,87 (1H, m), 7,28 - 7,31 (3H, m), 7,95 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,65-8,68 (2H, m), 8,91 (1H, d, *J*=6,8 Hz);

LCMS: 384,3 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-pirimidiniloxy)benzoilamino]-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (16,7 mg, 0,39 mmol) a una solución agitada del compuesto C (61 mg, 0,15 mmol) en THF: agua (1,83 mL, 2:1). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

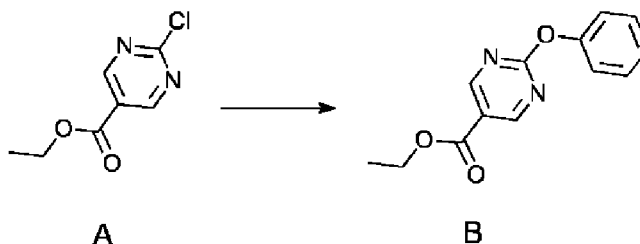
Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros, como un sólido blanco. El sólido crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro D como un sólido blanco.

Rendimiento: 20,0 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,02 (9H, s), 4,87 - 4,91 (1H, m), 5,53 - 5,59 (1H, m), 5,80 - 5,85 (1H, m), 7,28 - 7,30 (3H, m), 7,95 (2H, d, *J*=8,4 Hz), 8,65-8,68 (2H, m), 8,81 (1H, d, *J*=7,2 Hz), 12,64 (1H, bs); LCMS: 356,03 [M+H]⁺; pureza por HPLC- 99,8 %;

Ejemplo 28 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoico (SI44)

Etapla 1: Síntesis del 2-fenoxi-5-pirimidincarboxilato de etilo (B)



Se añadió K_2CO_3 (1,1 g, 8,02 mmol) a 25-30 °C a una solución agitada de 2-cloro-5-pirimidincarboxilato de etilo (A) (1 g, 5,35 mmol) y fenol (0,55 g, 5,89 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 2 h a 60 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

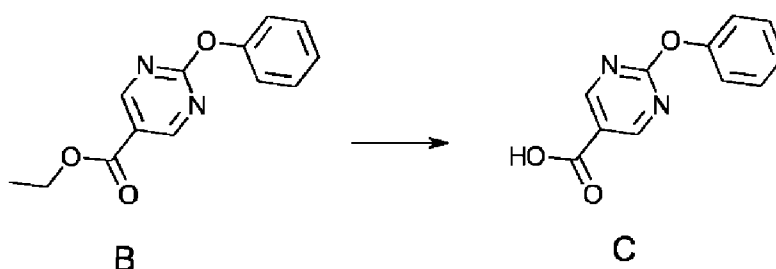
- 5 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 40 °C obteniéndose un residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto B como un aceite espeso e incoloro.

Rendimiento: 1,1 g (84,6 %);

- 10 1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : 1,30 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 4,30 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 7,23-7,30 (3H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 9,06 (2H, m);

LCMS: 245,1 $[M+H]^+$

Etapla 2: Síntesis del ácido 2-fenoxi-5-pirimidincarboxílico (C)



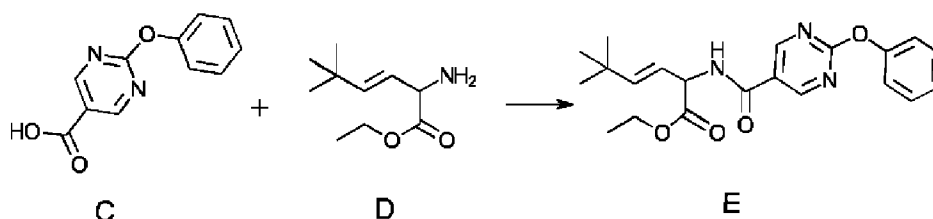
- 15 Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,98 mL, 0,9 mmol) a una solución agitada del compuesto B (0,2 g, 0,81 mmol) en THF (2 mL) a 0-5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 4 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 20 Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~4-5 mediante una solución saturada de hidrogenosulfato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose el compuesto C como un sólido blanco.

Rendimiento: 0,14 g (83,4 %);

- 25 1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : 7.23-7,31 (3H, m), 7,43-7,48 (2H, m), 9,03 (2H, m), 13,76 (1H, bs); LCMS: 216,88 $[M+H]^+$

Etapla 3: Síntesis del (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoato de etilo (E)



- 30 Se añadió el compuesto C (116,6 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (D) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,37 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T_3P , solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 35 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto E como un aceite espeso de color verde pálido.

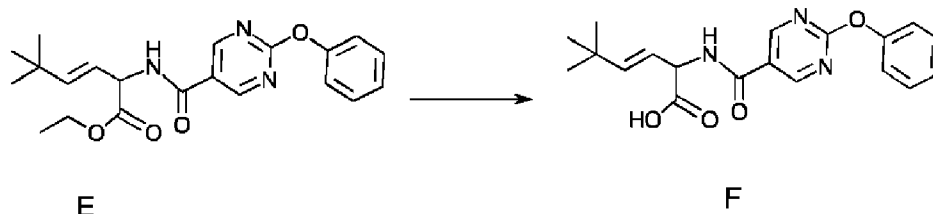
Rendimiento: 75 mg (43,6 %);

1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : 1,02 (9H, s), 1,32 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,13 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,93-4,96 (1H, m),

5,47-5,55 (1H, m), 5,86-5,91 (1H, m), 7,23-7,41 (3H, m), 7,44-7,49 (2H, m), 9,04 (2H, s), 9,15 (1H, d, $J=8,8$ Hz);

LCMS: 384,3 [M+H]⁺

Etapla 4: Síntesis del ácido (E)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoico (F)



- 5 Se añadió NaOH acuoso M (0,21 mL, 0,21 mmol) a una solución agitada del compuesto E (70 mg, 0,18 mmol) en THF (0,7 mL) a 0-5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 2 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~4-5 mediante una solución saturada de hidrogenosulfato de potasio y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose un sólido blanco. El sólido crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro F como un sólido blanco.

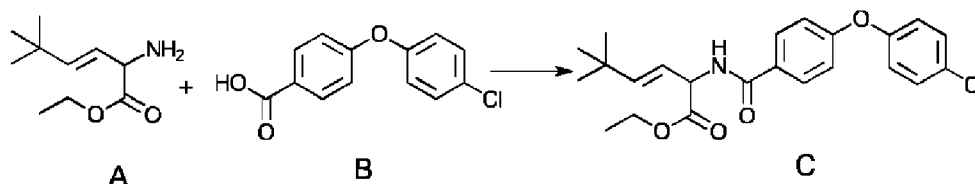
Rendimiento: 19 mg;

- 15 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,02 (9H, s), 4,82 - 4,93 (1H, m), 5,49 - 5,55 (1H, m), 5,81 - 5,85 (1H, m), 7,22 - 7,29 (3H, m), 7,43 - 7,47 (2H, m), 9,03-9,05 (3H, m), 12,39 (1H, bs);

LCMS: 356,07 [M+H]⁺; pureza por HPLC- 98,9 %,

Ejemplo 29 - Síntesis del ácido (E)-2-[p-(p-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI53)

Etapla 1: Síntesis del (E)-2-[p-(p-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



- 20 Se añadió ácido *p*-(*p*-clorofenoxi)benzoico (B) (131,7 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,37 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

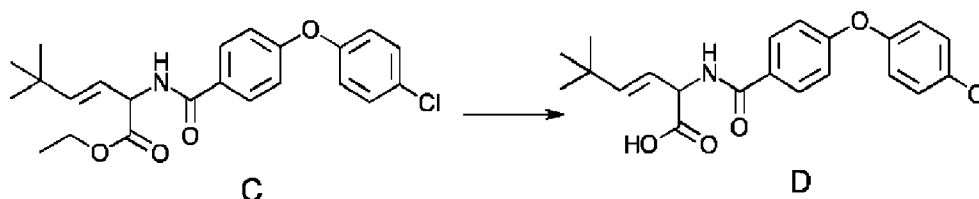
- Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un producto bruto. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color amarillo pálido.

Rendimiento: 35 mg (15,8 %);

- 30 ¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 1,02 (9H, s), 1,24 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,17 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,02 - 5,04 (1H, m), 5,58 - 5,60 (1H, m), 5,87 - 5,91 (1H, m), 7,00 - 7,04 (4H, m), 7,36 - 7,39 (2H, m), 7,85 - 7,87 (2H, m);

LCMS: 416,13 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (E)-2-[p-(p-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,56 mg, 0,18 mmol) a una solución agitada del compuesto C (30 mg, 0,07 mmol) en MeOH/THF/agua (0,9 mL, 1:1:1, 0,3 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 7 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 5 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~4-5 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose el producto bruto como un sólido blanco. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto D como un sólido blanco.

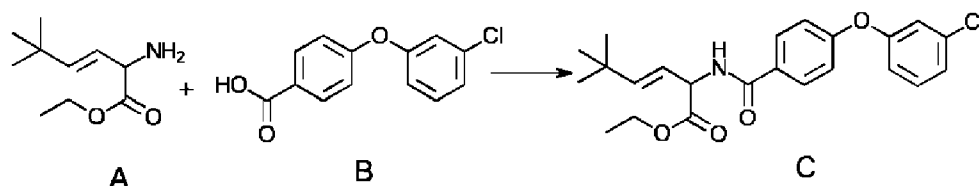
- 10 Rendimiento: 10 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,00 (9H, s), 4,84 - 4,88 (1H, m), 5,52 - 5,59 (1H, m), 5,81 (1H, d, *J* = 20,8 Hz), 7,06 - 7,13 (4H, m), 7,48 (2H, d, *J* = 12,0 Hz), 7,94 (2H, d, *J* = 11,6 Hz), 8,70 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 12,67 (1H, bs);

LCMS: 388,10 [M+H]⁺; pureza HPLC 96,5 %.

Ejemplo 30 - Síntesis del ácido (*E*)-2-[*p*-(*m*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI54)

- 15 Etapa 1: Síntesis del (*E*)-2-[*p*-(*m*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



- 20 Se añadió ácido *p*-(*m*-clorofenoxi)benzoico (B) (100 mg, 0,40 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (A) (74,50 mg, 0,40 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,28 mL, 1,60 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (0,76 mL, 1,2 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

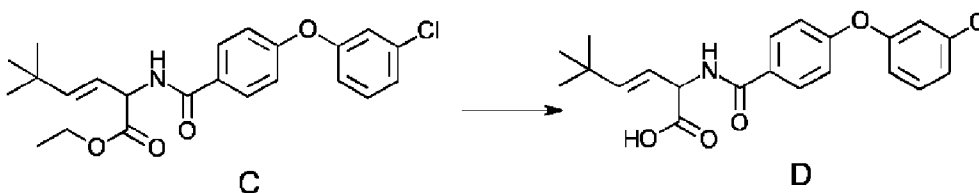
- 25 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color amarillo pálido.

Rendimiento: 29 mg (17,3 %);

¹H-RMN-CD₃OD (400 MHz): δ: 0,96 (9H, s), 1,22-1,28 (3H, m), 4,17-4,20 (2H, m), 4,99-5,01 (1H, m), 5,57 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 5,90 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,03-7,06 (5H, m), 7,35 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,87 (2H, t, *J* = 1,2 Hz);

LCMS: 416,4 [M+H]⁺

- 30 Etapa 2: Síntesis del ácido (*E*)-2-[*p*-(*m*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (6,30 mg, 0,15 mmol) a una solución agitada del compuesto C en MeOH/THF/agua (0,75 mL, 1:1:1, 0,25 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

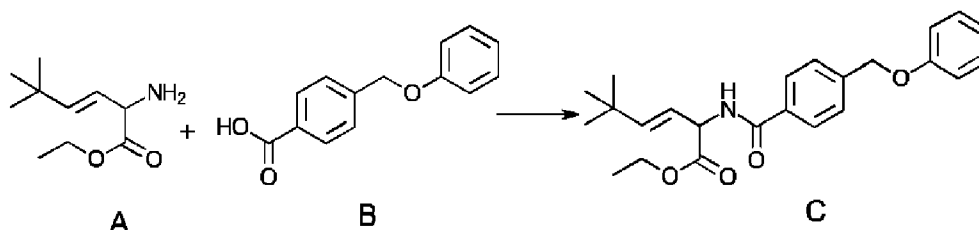
Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se acidificó a un pH ~4-5 mediante HCl 1,5 N a 0-5 °C y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanco. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro D como un sólido blanco.

Rendimiento: 8,4 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,97 (9H, s), 5,50-5,56 (1H, m), 5,77-5,81 (1H, m), 7,01-7,09 (1H, m), 7,10-7,14 (3H, m), 7,22-7,25 (1H, m), 7,42 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,92-7,94 (2H, m), 8,8 (1H, bs); LCMS: 388,5 [M+H]⁺; pureza por HPLC: 97,9 %

Ejemplo 31 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(fenoximetil)benzoilamino]-3-hexenoico (SI55)

Etapas 1: Síntesis del (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(fenoximetil)benzoilamino]-3-hexenoato de etilo (C)

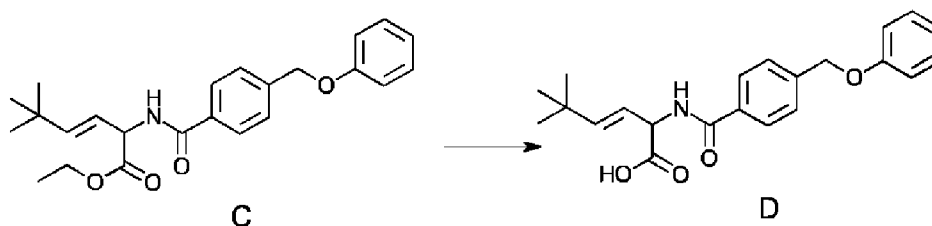


Se añadió ácido *p*-(fenoximetil)benzoico (B) (120 mg, 0,64 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (A) (147,83 mg, 0,64 mmol) en DMF (3,0 mL) seguido de DIPEA (0,45 mL, 2,59 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,23 mL, 1,94 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C puro como un aceite espeso de color marrón.

Rendimiento: 34 mg (13,3 %)

Etapas 2: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(fenoximetil)benzoilamino]-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (8,73 mg, 0,20 mmol) a una solución agitada del compuesto C (32 mg, 0,08 mmol) en MeOH/THF/agua (0,96 mL, 1:1:1, 0,32 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

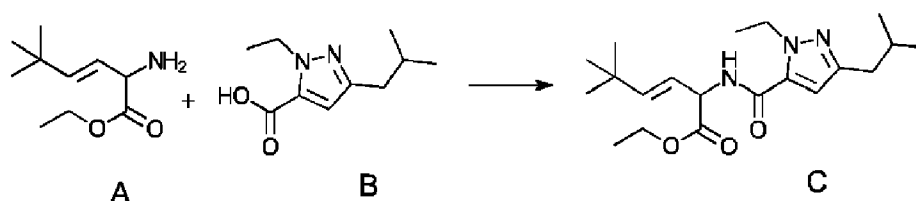
Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se acidificó a un pH ~4-5 mediante HCl 1,5 N a 0-5 °C y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un material sólido. El material sólido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanco. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro D como un sólido blanco puro.

Rendimiento: 12,5 mg;

¹H-RMN-CDCl₃ (400 MHz): δ: 1,00 (9H, s), 4,86-4,90 (1H, m), 5,18 (2H, s), 5,53-5,59 (1H, m), 5,81 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 6,92-7,02 (3H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,53 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,91 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,79 (1H, s); LCMS: 368,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC 99,0 %.

Ejemplo 32 - Síntesis del ácido (*E*)-2-(1-etil-3-isobutil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI56)

Etapas 1: Síntesis del (*E*)-2-(1-etil-3-isobutil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



Se añadió ácido 1-etil-3-isobutil-5-pirazolcarboxílico (B) (105,7 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,376 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,028 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

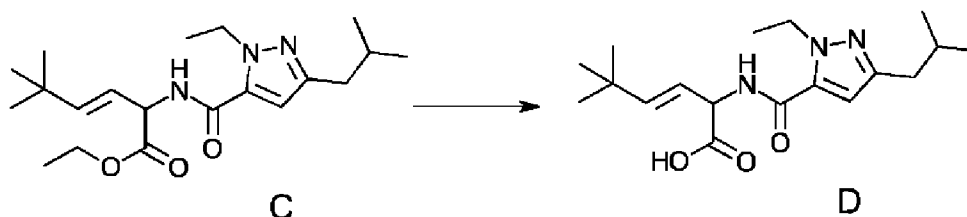
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un líquido amarillo y espeso.

Rendimiento: 47 mg, (24,0 %);

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,94-0,97 (6H, m), 1,05 (9H, s), 1,23-1,36 (6H, m), 1,90-1,95 (1H, m), 2,48 (2H, d, *J*=7,2 Hz), 4,16-4,24 (2H, m), 4,43-4,48 (2H, m), 4,96 (1H, d, *J*=7,2 Hz), 5,54-5,59 (1H, m), 5,88-5,92 (1H, m), 6,66 (1H, s);

LCMS- 363,49 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-2-(1-etil-3-isobutil-5-pirazolilcarboxilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (27,15 mg, 0,64 mmol) a una solución agitada del compuesto C (47 mg, 0,12 mmol) en THF/metanol/agua (1,41 mL, 1:1:1, 0,47 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro D como un sólido blanco.

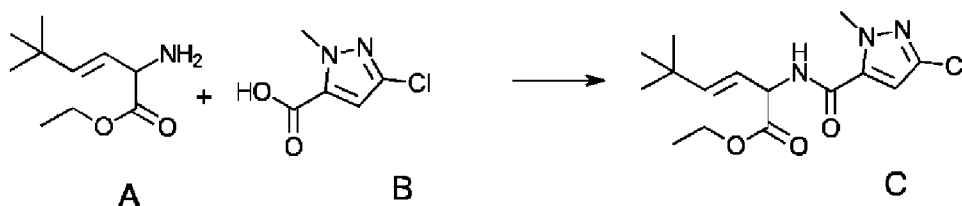
Rendimiento: 28,9 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,90 - 0,88 (6H, m), 0,99 (9H, s), 1,23 (3H, t, *J* = 6,8 Hz), 1,83 - 1,86 (1H, m), 2,49 (2H, d, *J* = 2,0 Hz), 4,34 - 4,41 (2H, m), 4,80-4,82 (1H, m), 5,33-5,45 (1H, m), 5,79 - 5,83 (1H, m), 6,74 (1H, s), 8,67 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 12,6 (1H, bs);

LCMS: 336,4 [M+H]⁺; pureza por HPLC - 99,2 %.

Ejemplo 33 - Síntesis del ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarboxilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI57)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarboxilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



Se añadió ácido 3-cloro-1-metil-5-pirazolcarboxílico (B) (86,53 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hecenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,376 mL, 2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P, solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,02 mL, 1,61 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

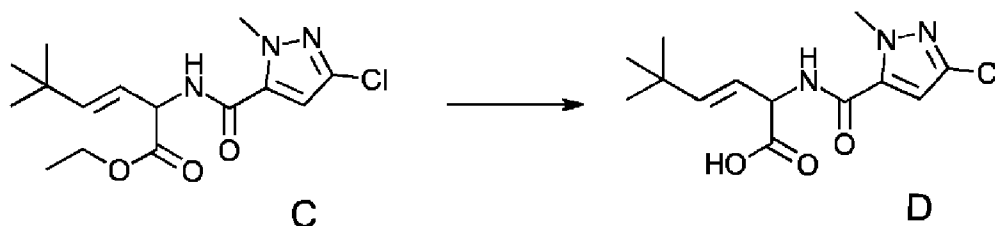
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un líquido espeso y amarillo.

Rendimiento: 52 mg, (29,4 %);

¹H-RMN-CD₃OD (300 MHz): δ: 1,06 (9H, s), 1,25-1,35 (3H, m), 4,04 (3H, s), 4,15 - 4,25 (2H, m), 4,97 (1H, d, J=7,5 Hz), 5,50 - 5,58 (1H, m), 5,88 -5,94 (1H, m), 6,83 (1H, s);

LCMS: 328,3 [M+H]⁺

Etapla 2: Síntesis del ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (33,3 mg, 0,79 mmol) a una solución agitada del compuesto C (52 mg, 0,15 mmol) en THF/metanol/agua (1,56 mL, 1:1:1, 0,52 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro D como un sólido blanco.

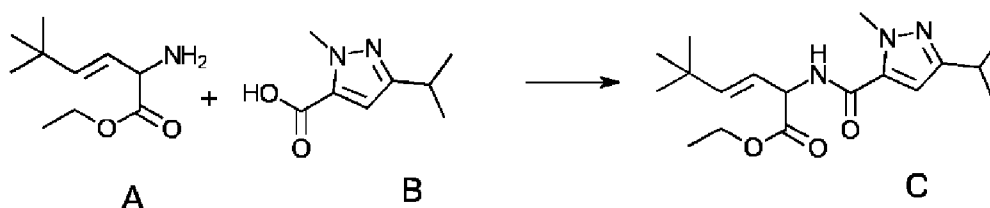
Rendimiento: 28,5 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,97 (9H, s), 3,96 (3H, s), 4,80 - 4,84 (1H, m), 5,45- 5,50 (1H, m), 5,77-5,81 (1H, m), (1H, s), 8,84 (1H, d, J=7,6 Hz);

LCMS: 300,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC - 98,4 %

Ejemplo 34 - Síntesis del ácido (*E*)-2-(3-isopropilo-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI58)

Etapla 1: Síntesis del (*E*)-2-(3-isopropilo-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo (C)



Se añadió ácido 3-isopropilo-1-metil-5-pirazolcarboxílico (B) (90,7 mg, 0,53 mmol) seguido de DIPEA (0,37 mL,

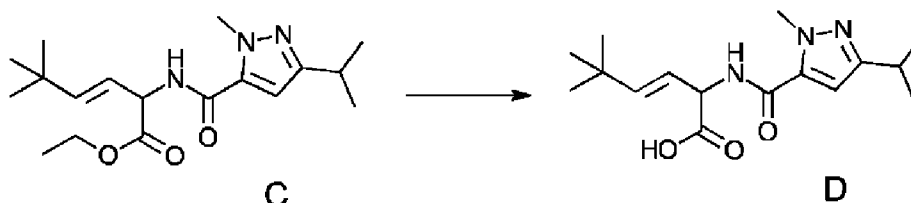
2,15 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T_3P , solución al ~50 % en acetato de etilo) (1,03 mL, 1,61 mmol) a una solución agitada de (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (A) (100 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,5 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 5 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ a un pH de ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose un residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto C como un aceite espeso de color marrón.

- 10 Rendimiento: 56 mg, (31,0 %);

1H -RMN- CD_3OD (400 MHz): δ : 1,05 (9H, s), 1,25 - 1,28 (9H, m), 2,90 - 2,97 (1H, m), 4,02 (3H, s), 4,23 (2H, q, $J=3,6$ Hz), 4,95 - 4,98 (1H, m), 5,53-5,58 (1H, m), 5,92 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 6,73 (1H, s); LCMS: 366,5 $[M+H]^+$

Etapas 2: Síntesis del ácido (*E*)-2-(3-isopropilo-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico (D)



- 15 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (32,5 mg, 0,77 mmol) a una solución agitada del compuesto C (52 mg, 0,15 mmol) en THF/metanol/agua (1,56 mL, 1:1:1, 0,52 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL).

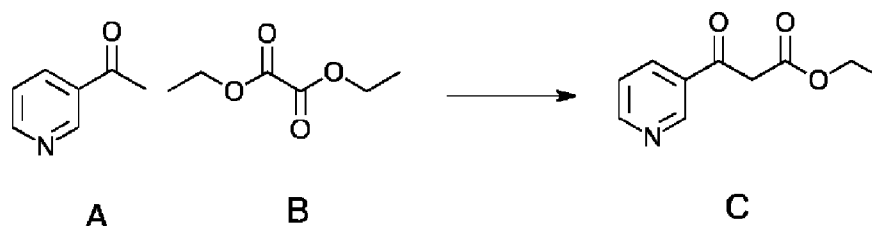
- 20 La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanco. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro D como un sólido blanco.

Rendimiento: 23 mg;

- 25 1H -RMN- $DMSO-d_6$ (400 MHz): δ : 1,0 (9H, s), 1,19 (6H, d, $J=9,2$ Hz), 2,84-2,89 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,81 (1H, t, $J = 9,6$ Hz), 5,47 - 5,54 (1H, m), 5,82 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,84 (1H, s), 8,68 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 12,66 (1H, bs); LCMS: 308,4 $[M+H]^+$; pureza por HPLC- 99,4 %;

Ejemplo 35 - Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-metil-3-(3-piridil)-5-pirazolilcarbonilaminol-3-hexenoico (SI59)

Etapas 1: Síntesis del nicotinoilacetato de etilo (C)

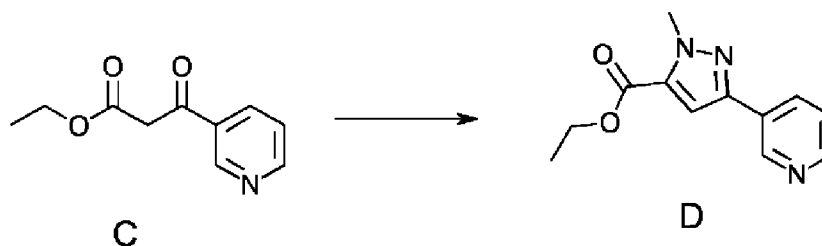


- 30 Se lavó oxalato de dietilo (B) (6,7 g, 0,049 mmol) con THF seco (4,5 mL) y se añadió a una solución agitada de NaH (60 % p/p, 2,95 g, 0,074 mmol) en THF seco (51 mL). La mezcla resultante se calentó a 75 °C, luego se añadió lentamente una solución de 1-(3-piridil)-1-etanona (A) (3 g, 0,024 mmol) en THF seco (4,5 mL) con agitación a reflujo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 15 min a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 35 La mezcla de reacción resultante se añadió lentamente a una solución de HCl 1,5 N helada y luego se añadió $NaHCO_3$ sólido hasta que estuvo ligeramente básica. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El sólido obtenido se disolvió en etanol tibio (100 mL) y se añadió 1 g de carbón. Después de 5 minutos, la solución se filtró en caliente a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío obteniéndose el compuesto C como un sólido de color marrón rojizo.
- 40

Rendimiento: 890 mg, rendimiento 16,3 %

Etapla 2: Síntesis del 1-metil-3-(3-piridil)-5-pirazolcarboxilato de etilo (D)



5 Se añadió metilhidrazina (0,118 mL) a una solución agitada del compuesto C (450 mg, 2,034 mmol) en etanol (5,4 mL) seguido de ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA) (699,69 mg, 4,06 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

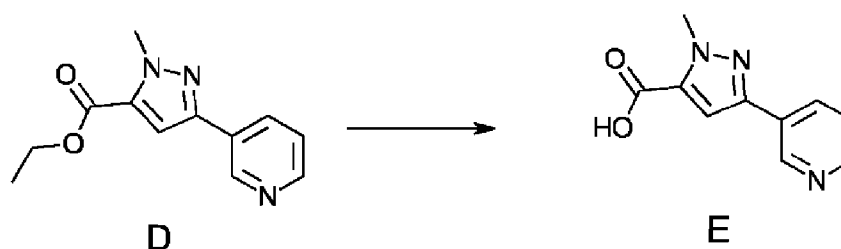
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® obteniéndose el compuesto D como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 43 mg (9,2 %);

¹H-RMN-CDCl₃ (400 MHz): δ: 1,42 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,25 (3H, s), 4,39 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 7,17 (1H, s), 7,34-7,37 (1H, m), 8,11-8,14 (1H, m), 8,57 (1H, d, *J* = 4 Hz), 9,03 (1H, s);

LCMS: 232,1 [M+H]⁺

15 Etapla 3: Síntesis del ácido 1-metil-3-(3-piridil)-5-pirazolcarboxílico (E)



Una solución agitada del compuesto D (34 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (0,24 mL) se enfrió a 0 °C. Se disolvió NaOH (14,7 mg, 0,36 mmol) en agua (0,04 mL) y se añadió gota a gota a la solución anterior. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 2 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

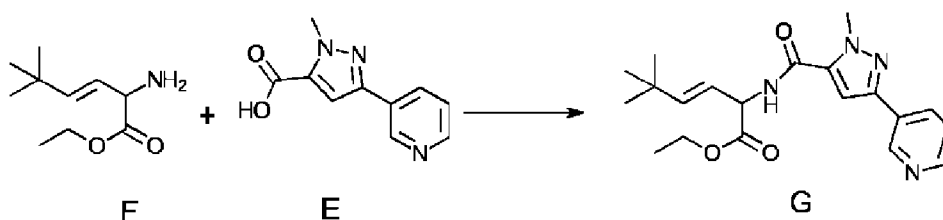
20 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución de HCl 1,5 N a un pH ~2-3. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 45 °C y se eliminó con tolueno obteniéndose el compuesto crudo E como un sólido blanco.

Rendimiento: 50 mg (crudo):

25 ¹H-RMN-DMSO-d₆ (300 MHz): δ: 4,16 (3H, s), 7,55 (1H, s), 7,73-7,77 (1H, m), 8,56 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,67 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 9,18 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 13,65 (1H, bs);

LCMS: 204,0 [M+H]⁺

Etapla 4: Síntesis del (E)-5,5-dimetil-2-[1-metil-3-(3-piridil)-5-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoato de etilo (G)



30 Se añadió el compuesto E (54,65 mg, 0,26 mmol) a una solución agitada de (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (F) (50 mg, 0,26 mmol) en DMF (2,5 mL) seguido de DIPEA (0,18 mL, 1,07 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T₃P,

solución al ~50 % en acetato de etilo) (0,51 mL, 0,80 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

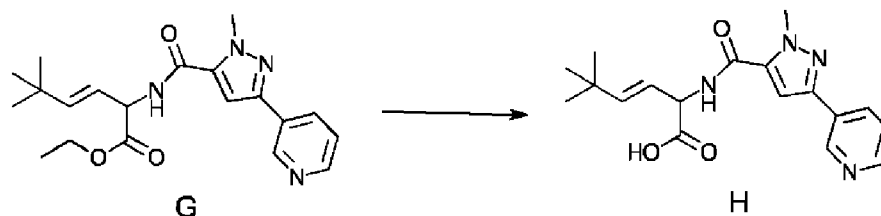
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO₃ a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto G como un sólido blanco.

Rendimiento: 15 mg, (7,5 %);

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 1,01 (9H, s), 1,15 - 1,17 (3H, m), 4,08 (3H, s), 4,11- 4,16 (2H, m), 4,86- 4,90 (1H, m), 5,47 - 5,51 (1H, m), 5,86 - 5,90 (1H, m), 7,40 - 7,45 (2H, m), 8,12 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,53 (1H, d, *J* = 2 Hz), 8,96 (1H, s), 9,00 - 9,02 (1H, m);

LCMS: 383,3 [M+H]⁺

Etapas 5: Síntesis del ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-metil-3-(3-piridil)-5-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico (H)



Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~5-6 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido obtenido se lavó con hexano (5 mL) obteniéndose una mezcla cruda de dos isómeros como un sólido blanquecino. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro H, como un sólido blanco.

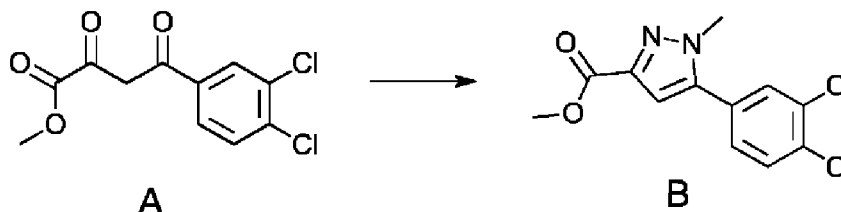
Rendimiento: 7,1 mg;

¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,99 (9H, s), 4,08 (3H, s), 4,77 -4,81 (1H, m), 5,50-5,55 (1H, m), 5,79 (1H, d, *J*=16 Hz), 8,11 - 8,13 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,51 - 8,53 (1H, m), 8,71 (1H, bs), 8,97- 8,99 (1H, m), 12,87 (1H, bs);

LCMS: 343,2 [M+H]⁺; pureza por HPLC - 99,4 %.

Ejemplo 36 - Síntesis del ácido (*E*)-2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolilcarbonilaminol]-5,5-dimetil-3-hexenoico (SI61)

Etapas 1: Síntesis del 5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolcarboxilato de metilo (B)



Se añadió metilhidrazina (50,0 mg, 1,01 mmol) a una solución agitada de 4-(3,4-diclorofenil)-2,4-dioxobutirato de metilo (A) (300 mg, 1,01 mmol) en MeOH (3,0 mL) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 2 h y se dejó agitar a 25-30 °C durante un periodo de 18 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

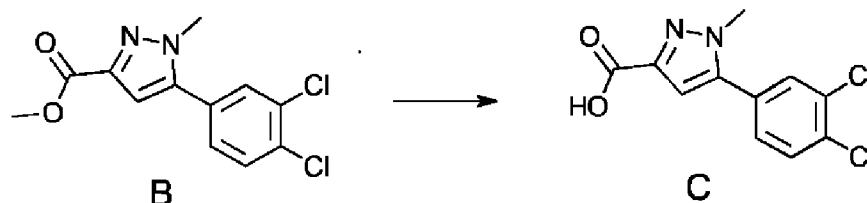
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó obteniéndose el material crudo que contenía dos productos isoméricos. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto B como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 0,11 g;

Int-2,2: ^1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : 3,78 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,00 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,76 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,89 (1H, s);

LCMS: 284,93 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapla 2: Síntesis del ácido 5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolcarboxílico (C)



5

Se añadió hidróxido de sodio (61,72 mg, 1,54 mmol) a una solución agitada del compuesto B (2.2) (110 mg, 0,38 mmol) en MeOH: agua (8,8 mL, 1:1, 4,4 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 4 h a 75 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

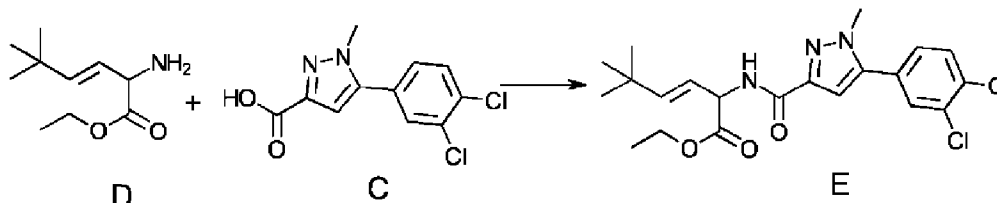
Una vez completada la reacción, la mayor parte del metanol se evaporó. La mezcla acuosa se acidificó a un pH ~3-4 mediante HCl 1,5 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido se lavó con hexano (15 mL) obteniéndose el compuesto crudo C como un sólido blanco. El material crudo se utilizó tal cual para la reacción siguiente.

Rendimiento: 99 mg (crudo);

^1H -RMN-DMSO- d_6 (400 MHz): δ : 3,90 (3H, s), 6,92 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,88 (1H, s), 12,74 (1H, bs);

LCMS: 270,91 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapla 3: Síntesis del (E)-2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo(E)



Se añadió el compuesto C (95 mg, 0,35 mmol) a una solución agitada de (E)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato (D) (64,9 mg, 0,40 mmol) en DMF (2,37 mL) seguido de DIPEA (0,24 mL, 1,40 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T_3P , solución al ~50 % en acetato de etilo) (0,66 mL, 1,05 mmol) a 25-30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 40 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

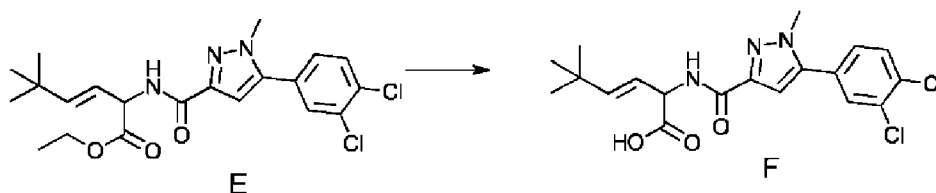
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se paró con la adición de una solución saturada de NaHCO_3 a un pH ~7-8 y el producto se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a 35 °C obteniéndose el material crudo. El material crudo se purificó mediante CombiFlash® usando acetato de etilo: hexanos como eluyente obteniéndose el compuesto E como un aceite espeso de color marrón.

Rendimiento: 60 mg 39,0 %;

^1H -RMN- CD_3OD (300 MHz): δ : 0,99 (9H, s), 1,28 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,96 (3H, s), 4,20-4,27 (2H, m), 5,07 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,56-5,63 (1H, m), 5,91 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 6,87 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (1H, s);

LCMS: 438,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapla 4: Síntesis del ácido (E)-2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico (F)



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (13,16 mg, 0,31 mmol) a una solución agitada del compuesto E (4.2) (55 mg, 0,12 mmol) en MeOH/THF/agua (1,65 mL, 1:1:1, 0,55 mL cada uno). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 18 h a 25-30 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 5 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (10 mL). La capa acuosa se acidificó a un pH ~4-5 mediante HCl 1,5 N a 0-5 °C y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 40 °C obteniéndose un sólido crudo. El sólido crudo se purificó mediante RP-HPLC obteniéndose el producto puro F como un sólido blanco.

- 10 Rendimiento: 42 mg (81,6 %);

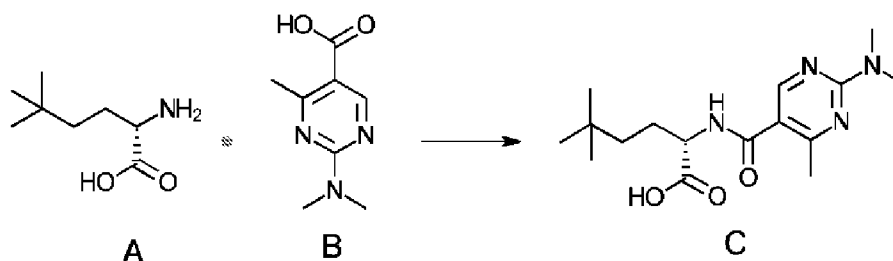
¹H-RMN-DMSO-d₆ (400 MHz): δ: 0,99 (9H, s), 3,94 (3H, s), 4,87 (1H, t, *J* = 6,9 Hz), 5,58 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 5,77 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 6,92 (1H, s), 7,60 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,79 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,91 (1H, s), 8,17 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 12,78 (1H, bs);

LCMS: 410,3 [M+H]⁺; pureza por HPLC- 98,6 %,

- 15 Ejemplo 37 - Síntesis de S10-S12, S14-S15, S18-S122, S126-S127, S130, S133, S135, S137-S138, S140, S142-S143, S145-S148, S163-S84

Estos compuestos se prepararon de la misma manera que se describe anteriormente para el Ejemplo 5 comenzando con el acoplamiento del (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo con un ácido carboxílico aromático, heteroaromático o heterocíclico adecuado, disponible comercialmente, seguido de la hidrólisis posterior de los ésteres etílicos resultantes y obteniéndose los productos esperados.

- 20 Ejemplo 38 - Síntesis del ácido 2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetilhexanoico ((compuesto de referencia 1 (RC1))

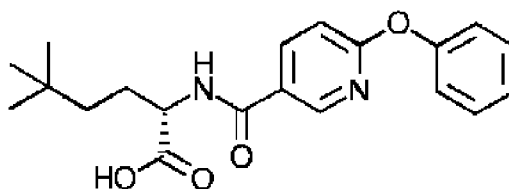


- 25 Se añadió 2-hidroxipiridina-1-óxido (26 mg, 0,276 mmol) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (35 mg, 0,276 mmol) a una solución de ácido 2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinicarboxílico (B) (50 mg, 0,276 mmol) en DMSO (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió una solución preformada de ácido (S)-2-amino-5,5-dimetilhexanoico (A) (44 mg, 0,276 mmol) en acetonitrilo:agua (1:1, 0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El material crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, gradiente de 5-100 % MeCN/H₂O que contiene HCOOH al 0,05 %). Los disolventes se evaporaron mediante liofilización obteniéndose el compuesto C puro.

- 30 Rendimiento: 6,0 mg (6,7 %)

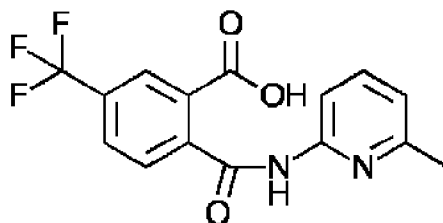
¹H-RMN (400 MHz, DMSO)-d₆ δ: 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, *J*_{3=7,7} Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 3,14 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 1,82 - 1,57 (m, 2H), 1,34 - 1,16 (m, 2H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 39 - Síntesis del ácido (S)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)hexanoico (RC2)



Este compuesto se preparó como se describe en los datos complementarios del artículo de Shawn J. Stachel et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2020), 30(17): 127403.

Ejemplo 40 - Síntesis del ácido 2-(N-6-metil-2-piridilcarbamoilo)-5-(trifluorometil)benzoico (RC3)



5 Este compuesto se preparó como se describe en el documento WO 2014/114779.

Ejemplo 41 – Unión de compuestos a la sortilina mediante ensayo de unión competitiva a la neurotensina con polarización por fluorescencia (FPA)

Materiales y métodos

Síntesis de sortilina secretada (sSORT) y neurotensina

10 La parte extracelular de la sortilina humana (secuencia de referencia NCBI: NM_002959.7), aminoácidos 1-756 en SEQ ID NO: 1 más una etiqueta His6 C-terminal, se produjo en células CHO-S mediante transfección transitoria como una proteína secretada. Se combinaron los sobrenadantes de dos reactivos de transfección diferentes: 150 ml de FectoPro y 150 ml de NovaCHOice. La purificación se realizó mediante cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados (IMAC) en tampón (50 mM HEPES pH 7,4, 100 mM de NaCl y 2 mM de CaCl₂). Las proteínas se eluyeron utilizando un gradiente de imidazol (125-500 mM), las fracciones que contenían sSORT se agruparon y el tamaño de la proteína se confirmó mediante inmunoelectrotransferencia. El tampón se intercambió a 50 mM HEPES, pH 7,4; 100 mM de NaCl; 2,0 mM de CaCl₂ antes del almacenamiento a -80 °C. Neurotensina, secuencia de aminoácidos LYENKPRRPYL, SEQ ID NO: 4, (Genescript) y Neurotensin-Ahx-FITC que contienen la misma secuencia con una modificación N-terminal adicional FITC-Ahx (Genescript) se utilizaron como ligando competitivo para sSORT.

Condiciones del ensayo de polarización por fluorescencia

Se añadió albúmina de suero bovino (BSA) fresca al 0,1 % al tampón de ensayo para obtener la concentración final: 50 mM HEPES, pH 7,4; 100 mM de NaCl; 2,0 mM de CaCl₂; 0,1 % BSA; 0,1 % TWEEN® 20. Los inhibidores de sortilina de la invención y los compuestos de referencia (véase la Tabla 1) analizados en el cribado y la neurotensina (utilizada como control de ensayo) se diluyeron en serie en diez concentraciones diferentes de tampón de ensayo. En cada pocillo de una placa Nunc® MaxiSorp™ de 384 pocillos (Sigma Aldrich), se mezcló 100 nM de sSORT con inhibidores de sortilina prediluidos y 10 nM de Neurotensina-Ahx-FITC en un tampón de ensayo ajustado para contener el 1 % de DMSO en un volumen final de 20 µl. A continuación, la placa se centrifugó brevemente antes de una incubación de 1 h a temperatura ambiente en la oscuridad. Los valores de mpolarización se obtuvieron de un lector de placas CLARIOstar (excitación a 482 nm y emisión a 530-540 nm) y cada pocillo se sometió a un flash 200 veces. El valor Z' se calculó a partir de un total de 16 controles positivos y 16 controles negativos.

Resultados

Para demostrar la unión de los inhibidores de sortilina a la sortilina, se realizó un ensayo de unión competitiva para la sortilina utilizando un método basado en polarización por fluorescencia (FPA) con neurotensina como ligando competidor (Figs. 1A-1S). Los valores medios de IC₅₀ se muestran en la Tabla 1. Todos los compuestos de la Tabla 1, excepto SI1, SI5 y RC2, solo se analizan como racematos.

Tabla 1 - valores medios de IC₅₀ para los inhibidores de sortilina

Inhibidores de sortilina	Diastereómero núm.	IC ₅₀ (nM)
SI1 (racemato)	-	59
SI1 (enantiómero activo)	-	9
SI2	-	234
SI3	1	135

Inhibidores de sortilina	Diastereómero núm.	IC ₅₀ (nM)
SI3	2	339
SI4	1	229
SI4	2	912
SI5 (racemato)	-	17
SI (enantiómero activo)	-	5
SI6	-	62
SI7	-	89
SI8	-	43
SI9	-	102
SI17	-	149
SI19	-	851
SI20	-	1000
SI23	-	158
SI24	-	52
SI25	-	31
SI28	-	55
SI29	-	80
SI31	-	71
SI32	-	52
SI34	-	56
SI39	-	65
SI44	-	158
SI49		68
SI50		668
SI51	-	80
SI52	-	31
SI53	-	148
SI54	-	158
SI55	-	116

Inhibidores de sortilina	Diastereómero núm.	IC ₅₀ (nM)
SI56	-	95
SI57	-	45
SI58	-	141
SI59	-	316
SI61	-	117
SI62	-	61
RC1	-	123
RC2 (enantiómero activo)	-	28
RC3	-	191

Como se puede observar al comparar el inhibidor de sortilina SI5 de la invención con el compuesto de referencia RC2 y el inhibidor de sortilina SI1 de la invención con el compuesto de referencia RC1, los inhibidores de sortilina de la invención que tienen una fracción alifática insaturada en lugar de una fracción alifática saturada de los compuestos de referencia tuvieron unos valores medios de IC₅₀ más bajos y, por lo tanto, una mayor afinidad de unión a la sortilina. Esto se acentúa aún más al comparar el enantiómero puro SI5 con el enantiómero puro RC2.

Ejemplo 42 - Reducción de la formación de esferas secundarias inducida por progranulina, así como también de la formación de esferas basales en la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231, la línea celular de cáncer de colon HT-29 y la línea celular de melanoma SK-MEL-30

10 Materiales y métodos

Tratamientos con péptidos

La progranulina C-terminal (progranulina) (Caslo, secuencia peptídica: EAPRWDAPLRDPALRQL, SEQ ID NO: 5) se reconstituyó en PBS estéril en el momento de la entrega, se dividió en partes alícuotas y se almacenó a -20 °C. Las concentraciones de trabajo se lograron mediante dilución en medios de cultivo. Se trataron las líneas celulares MDA-MB-231, HT-29 o SK-MEL-30, con o sin 500 nM de progranulina, con y sin las concentraciones indicadas de inhibidores de sortilina SI1, SI5, SI8, SI25, SI32, SI39, SI51 y SI62 de la invención o RC3 (AF38469, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24(1): 177-180) durante 48 horas a 37 °C, 5 % de CO₂ y 21 % de O₂ antes de realizar el ensayo de formación de esferas primarias seguido de las secundarias.

Formación de esferas secundarias

El ensayo de formación de esferas se realizó como se describe previamente (Mammary Gland Biol Neoplasia, 2012, 17(2): 111-117). En síntesis, se obtuvieron suspensiones de células individuales después del tratamiento con los respectivos inhibidores de sortilina SI1, SI5, SI8, SI25, SI32, SI39, SI51 y SI62 de la invención y se sembraron en DMEM/F-12 (Gibco®, Life Technologies) sin rojo fenólico, complementas con el 1 % de suplemento B27 (Fisher Scientific, Invitrogen), 1 % P/S y 20 ng/ml de EGF (BD Biosciences) sobre placas recubiertas de poliHEMA no adherentes. Después de cinco días de cultivo, se obtuvieron suspensiones de células individuales de las esferas primarias y se sembraron nuevamente en DMEM/F-12 sin rojo fenólico complementas con el 1 % de suplemento B27, 1 % P/S y 20 ng/ml de EGF en placas recubiertas de poliHEMA no adherentes durante 5-7 días. Posteriormente se contaron manualmente en el microscopio las esferas mayores a 50 µm de diámetro.

Resultados

Para determinar si el aumento de la formación de esferas provocado por la progranulina podría bloquearse utilizando los inhibidores de sortilina SI1, SI5 y SI8 de la invención, la línea celular de cáncer de mama triple negativa MDA-MB-231 se trató con progranulina, sola o en combinación con los inhibidores de sortilina SI1, SI5 y SI8 de la invención, o la molécula pequeña de unión a la sortilina publicada RC3 (Breast Cancer Research 2018 20: 137). Los resultados muestran que, como se esperaba, la progranulina aumentó la formación de esferas secundarias (Figs. 2A a 2D). Además, la progranulina en combinación con RC3 redujo la formación de esferas (Fig. 2A). Sin embargo, la RC3 poseía propiedades agonistas cuando no se usaba en combinación con la progranulina, lo que se ilustraba como una mayor formación de esferas con el uso solo de RC3 (Fig. 3A). Los inhibidores de sortilina SI1, SI5 y SI8 de la invención

demonstraron una formación de esferas reducida en combinación con la progranulina (Figs. 2B-2D) sin propiedades agonistas (Figs. 3B-3D) cuando se utilizan solos. Las propiedades antagónicas preferidas también se demostraron con SI25, SI32, SI39, SI51 y SI62 (Figs. 3E-3I). A diferencia de RC3, SI1, SI5, SI8, SI25, SI32, SI39, SI51 y SI62 redujeron la formación de esferas basales, lo que sugiere potentes propiedades antagonistas de la sortilina. Es importante destacar que la viabilidad de las células no se vio afectada por los compuestos (Figs. 4A-4I).

Además del cáncer de mama, se investigó la capacidad de formación de esferas utilizando la línea celular de cáncer de colon HT-29 y la línea celular de melanoma SK-MEL-30. Como se muestra en las Figs. 5 y 6, la formación de esferas se reduce con SI5 y SI62, respectivamente.

Ejemplo 43 - Mayor formación de metástasis por el compuesto de referencia RC3 y menor formación de metástasis por el SI5 en un modelo de xenoinjerto de MDA-MB-231 *in vivo*

Materiales y métodos

Estudios *in vivo*

Se inyectaron células MDA-MB-231 marcadas con luciferasa a una concentración de $0,2 \times 10^6$ células por vía subcutánea en dos sitios del flanco de ratones gamma NOD/SCID (Taconic, Dinamarca). Las células se prepararon en una mezcla del 60 % de matrigel (factor de crecimiento reducido, BD Bioscience) y el 40 % de medio completo. El tamaño de los tumores se determinó midiendo con un calibrador la masa tumoral subcutánea dos veces por semana y el volumen del tumor se calculó según la fórmula $\text{volumen} = (\text{longitud} \times (\text{anchura})^2/2)$. Las evaluaciones de metástasis se realizaron utilizando el generador de imágenes de cuerpo entero IVIS® (PerkinElmer) basado en la expresión de la luciferasa a partir de las líneas celulares transfectadas de forma estable. Para los estudios de inhibición de sortilina, a los ratones se les administró el vehículo (DMSO) o 5-50 μg de RC3 (MedChem Express)/día/ratón en agua potable con recarga semanal durante 21 días antes de realizar las evaluaciones de metástasis.

Resultados

La propiedad agonista de RC3, observada en el ensayo de esferas (Fig. 3A) del Ejemplo 42, también se observó *in vivo* donde indujo metástasis pulmonar en el modelo de xenoinjerto MDA-MB-231 (Fig. 7). Esto debe compararse con el inhibidor de sortilina SI5 de la invención, que resultó en una formación de metástasis reducida en comparación con el control del vehículo (Fig. 8). Además, el SI5 y SI1 y SI8 no indujeron dicho efecto agonista en la formación de esferas (Figs. 3B-3D) del Ejemplo 42.

Ejemplo 44 - Información de secuencias

SEQ ID NO: 1

MERPWGAADGLSRWPHGLGLLLLLLQLLPSTLSQDRLDAPPPAAPLPRWSGPIGVSWGLRAAAAGGAFFPRGGRW
RRSAPGEDEECGRVRDEFAKLANNTHQHVFDDLRGSVLSWVG DSTGVILVLTTFHVPLVIMTFGQSKLYRSE
DYGKNFKDITDLINNTFIRTEFGMAIGPENSGKVVLTAEVSGGSRGGRIFRSSDFAKNFVQTDLPFHPLTQMMYSPQ
NSDYLLALSTENGLWVSKNFGGKWEIHKAVCLAKWGS DNTIFFTTYANGSCKADLGALELWRTSDLGKSFKTIG
VKIYSFGLGGRFLFASVMADKDTTRRIHVST DQGD TWSMAQLPSVGQEQFYSLAANDDMVMFHVDEFGDTGFGT
IFTSDDRGIVYSKSLDRHLYTTTGGETDFTNVTSLRGVYITSVLSEDN SIQTMITFDQGGRWTHLRKPENSECDA
TAKNKNESLHIHASYSISQKLNVPMAPLSEPNVAGVIVIAHGSVGDAI SVMVPDVYISDDGGYSWTKMLEGPHYY
TILDSGGIIVAIEHSSRPINVIKFSTDEGQCWQTYTFTTRDPIYFTGLASEPGARSMNISIWGFTESFLT SQWVSY
TIDFKDILERNCEEKDYTIWLAHSTDPEDYEDGCILGYKEQFLRLRKSSVCQNGRDYVVTQKPSICLCSLEDFLC
DFGYRPENDSKCQEPELKGHDLEFCLYGREEHLTTNGYRKIPGDKCQGGVNFVREV KDLKKKCTSNFLSPEKQ
NSKSNVPIILAIIVGLMLVTVVAGVLIVKKYVCGGRFLVHRYSVLQQHAEANGVDGVDALDTASHTNKS GYHDDS
DEDLLE

SEQ ID NO: 2

TFGQSKLYRSE DYGKNFKDITDLINNTFIRTEFGMAIGPENSGKVVLTAEVSGGSRGGRIFRSSDFAKNFVQTDLP
FHPLTQMMYSPQNSDYLLALSTENGLWVSKNFGGKWEIHKAVCLAKWGS DNTIFFTTYANGSCKADLGALELW

RTSDLGKSEKTIQVVKIYSEFGLGGREFLEASVMADKDTTRRIHVSTDQGDWMAQLPSVGOEQFYSLAANDDMVF
 MHVDEPGDTGFGTIFTSDDRGIVYSKSLDRHLYTTTGGETDFTNVTSLRGVYITSVLSEDNSIQTMITFDQGGRW
 THLRKPENSECDATAKNKNECSLHIHASYSISQKLNVPMAPLSEPNAGVIVIAHGSVGDALISVMVPDVYISDDGG
 YSWTKMLEGPHYYTILDSGGIIVAIEHSSRPINVIKESTDEGQCWCQTYTFTTRDPIYFTGLASEPGARSMNISIWG
 FTESFLT SQWVSYTIDFKDILERNCEEKDYTIWLAHSTDPEDEYEDGCILGYKEQFLRLRKSSVCQNGRDYVVTQK
 PSICLCSLEDFLCDFGYRPENDSKCQEPELKGHDLEFCLYGREENHLLTNGYRKIPGDKCQGGVNPVREVVDLK
 KKCTSNFLSPEKQNSKSNVPIILAIVGLMLVTVAGVLIVKKYVCGGRFLVHRYSVLQQAEEANGVDGVDALDT
 ASHTNKS GYHDDSDLE

SEQ ID NO: 3

MWTLVSWVALTAGLVAGTRCPDQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCSAGHSCIF
 TVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSGGCC
 PMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSVMCPDARSRCPDGSTCCCLP
 SGKYGCCPMENATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKENATDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQ
 SGAWGCCPFQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSS
 DTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSC
 PVGQTCPCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAPATFLARS PHVGKDVCEGEGH
 FCHDNQTCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQLL

5 SEQ ID NO: 4

LYENKPRRPYIL

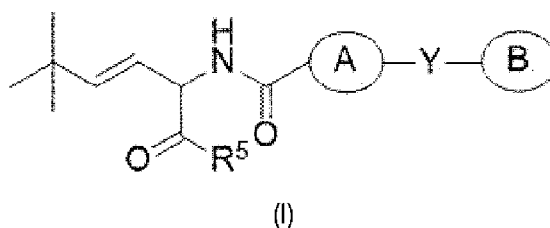
SEQ ID NO: 5

EAPRWDAPLRDPALRQL

- 10 Las realizaciones descritas anteriormente se han de entender como unos pocos ejemplos ilustrativos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán que pueden hacerse diversas modificaciones, combinaciones y cambios en las realizaciones sin apartarse del alcance de la presente invención. En particular, pueden combinarse diferentes soluciones parciales de las diferentes realizaciones en otras configuraciones, en los casos en que sea técnicamente posible. El alcance de la presente invención se define, sin embargo, en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en el que

- 5 A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, o un anillo heterocíclico o heteroaromático bicíclico de 8 a 10 eslabones con 1 o 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O y S, el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O;
- 10 Y está ausente, -O-, -OCH₂-, -CH₂-, -NR³-, o -CH(NH₂)-;
- B está ausente o es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O;
- 15 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;
- Z es halógeno; y
- R⁵ es hidroxilo o alcoxi de C₁-C₄,
- o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 0 a 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N y O, preferiblemente N, o un anillo heterocíclico bicíclico de 9 eslabones con 1 o 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N y O, preferiblemente N, el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄, -NR¹R², -C(O)CF₃, -OR⁴, halógeno y =O.
- 25 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que el anillo aromático, heteroaromático, heterocíclico o bicíclico A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CF₃, y halógeno, preferiblemente seleccionado independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CF₃, -Cl y -Br.
- 30 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y está ausente, -O-, -OCH₂-, -CH₂-, -NH- o -CH(NH₂)-, preferiblemente Y está ausente o es O, y más preferiblemente Y está ausente.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B está ausente o es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 eslabones con 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N y O, preferiblemente N, el anillo aromático o heteroaromático B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR⁴ y =O, preferiblemente seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y =O.
- 35 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y etoxi, preferiblemente R⁵ es hidroxilo.
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 40 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico;

- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazinden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico;
- 5 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-2-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-2-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(3-piridil)-2-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
- 10 ácido (*E*)-2-[4-[amino(2-piridil)metil]-2-pirrolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(3-isobutil-5-isoxazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(4-piridil)-4-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(2-oxo-4-piridil)-4-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 15 ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-6-metil-4-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[2-(dietilamino)-6-metil-4-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- 20 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2[m-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[m-(1*H*-tetraazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[2-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)isonicotinoilamino]-3-hexenoico;
- 25 ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 30 ácido (*E*)-2-(5-isopropilo-3-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(5-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxiisonicotinoilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
- 35 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(6-metil-2-piraziniloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;

- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-pirimidiniloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[*m*-(5-cloro-2-piridiloxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[6-(*p*-bromofenoxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoico;
- 5 ácido (*E*)-2-[6-[*p*-(*tert*-butil)fenoxi]nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[2-(*p*-cumeniloxi)isonicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(5-fenoxi-2-pirazinilcarbonilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(5-metil-2-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 10 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[6-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-2-piridilcarbonilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[*p*-(*p*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[*p*-(*m*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 15 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(fenoximetil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(1-etil-3-isobutil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(3-isopropilo-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-metil-3-(3-piridil)-5-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
- 20 ácido (*E*)-2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(2-bencilo-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-metil-2-(*p*-toluidino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-3-hexenoico;
- 25 ácido (*E*)-2-[2-(*p*-clorofenilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[6-(*p*-clorofenoxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[6-(*p*-toliloxi)nicotinoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(6-bencilnicotinoilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(*p*-bencilbenzoilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 30 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(*p*-fenoxibenzoilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxiisonicotinoilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[6-(2-tieniloxi)nicotinoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(5-cloro-1-benzotiofeno-2-ilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 35 ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-indolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(1-tia-5-aza-2-indenilcarbonilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(2-cloro-1-benzotiofeno-6-ilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;

- ácido (*E*)-2-(2-cloro-6-indolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4-cloro-1,3-tiazol-2-ilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-1,3-tiazol-2-ilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(3-cloro-5-isotiazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 5 ácido (*E*)-2-(3,4-dicloro-5-isotiazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[*m*-(6-cloro-2-metil-3-piridil)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en:
 10 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
 15 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazinden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-2-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 20 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-2-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(3-piridil)-2-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[4-[amino(2-piridil)metil]-2-pirrolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(3-isobutil-5-isoxazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(4-piridil)-4-pirrolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 25 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(2-oxo-4-piridil)-4-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-6-metil-4-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 30 ácido (*E*)-2-[2-(dietilamino)-6-metil-4-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico;
 35 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-tetraazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[2-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)isonicotinoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;

- ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 5 ácido (*E*)-2-(5-isopropilo-3-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(5-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxiisonicotinoilamino)-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
- 10 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(6-metil-2-piraziniloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-pirimidiniloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[*m*-(5-cloro-2-piridiloxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 15 ácido (*E*)-2-[6-(*p*-bromofenoxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[6-[*p*-(*tert*-butil)fenoxi]nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[2-(*p*-cumeniloxi)isonicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(5-fenoxi-2-pirazinilcarbonilamino)-3-hexenoico;
- 20 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(5-metil-2-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
- o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 25 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
- 30 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazainden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[4-[amino(2-piridil)metil]-2-pirrolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 35 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-(2-oxo-4-piridil)-4-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;

- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 5 ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxiisonicotinoilamino)-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 10 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-pirimidiniloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico;
 15 ácido (*E*)-2-[*p*-(*p*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[*p*-(*m*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(fenoximetil)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(1-etil-3-isobutil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 20 ácido (*E*)-2-(3-isopropilo-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[1-metil-3-(3-piridil)-5-pirazolilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-[3-(3,4-diclorofenil)-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente
 25 aceptables, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en:
 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(2-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[4-(4-piridil)-[2-piperazinilcarbonilamino]-3-hexenoico;
 30 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazinden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 ácido (*E*)-2-(3-isobutil-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
 35 o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente
 aceptables.
9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto se selecciona del grupo que
 consiste en:

- ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazinden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico;
- 5 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 10 ácido (*E*)-2-(5-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 15 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(2-fenoxi-5-pirimidinilcarbonilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[*p*-(*p*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 20 ácido (*E*)-2-[*p*-(*m*-clorofenoxi)benzoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(fenoximetil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(1-etil-3-isobutil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(3-isopropilo-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 25 ácido (*E*)-2-[3-(3,4-diclorofenil)-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en:
- ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- 30 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- 35 ácido (*E*)-2-(4-bromo-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;

- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(3-piridiloxi)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(2-isopropilo-5-pirimidinilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- 5 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(3-cloro-1-metil-5-pirazolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y más preferiblemente
- 10 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2[*m*-(1-imidazolil)benzoilamino]-3-hexenoico, o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
- ácido (*E*)-2-(4-cloro-1-metil-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico, o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
- 15 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-tienilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico, o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- o ácido (*E*)-2-[6-(benciloxi)nicotinoilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico, o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*p*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico, o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
- 20 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(2-tienil)benzoilamino]-3-hexenoico, o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
- ácido (*E*)-2-(4,5-dicloro-2-tienilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico, o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 25 ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-[*m*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoilamino]-3-hexenoico;
- ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-metil-1*H*-1,5-diazainden-2-ilcarbonilamino)-3-hexenoico;
- 30 ácido (*E*)-2-(4-cloro-2-pirrolilcarbonilamino)-5,5-dimetil-3-hexenoico;
- o un enantiómero de estos, un diastereómero de estos, un racemato de estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente
- ácido (*E*)-2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinilcarbonilamino]-5,5-dimetil-3-hexenoico o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
- 35 ácido (*E*)-5,5-dimetil-2-(6-fenoxinicotinoilamino)-3-hexenoico o un enantiómero de este, un diastereómero de este, un racemato de este o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y por lo menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.
- 40 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad psiquiátrica, una enfermedad de la neurona motora, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación, aterosclerosis, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, enfermedades

relacionadas con la dermatología, enfermedades autoinmunes, preferiblemente la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

15. Un intermedio para la producción de un compuesto según la reivindicación 1, en el que el intermedio se selecciona del grupo que consiste en:

5 ácido (*E*)-2-[[(*p*-metoxifenil)metil]amino]-5,5-dimetil-3-hexenoico;

(*E*)-2-[[(*p*-metoxifenil)metil]amino]-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo; y

(*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo, preferiblemente en el que el intermedio es (*E*)-2-amino-5,5-dimetil-3-hexenoato de etilo.

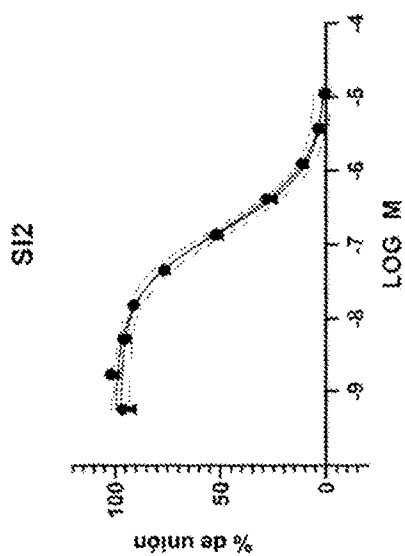


Fig. 1B

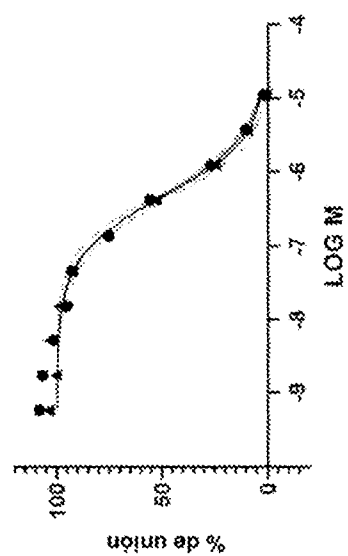


Fig. 1D

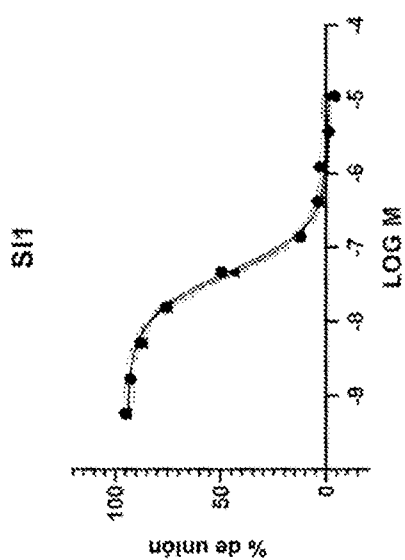


Fig. 1A

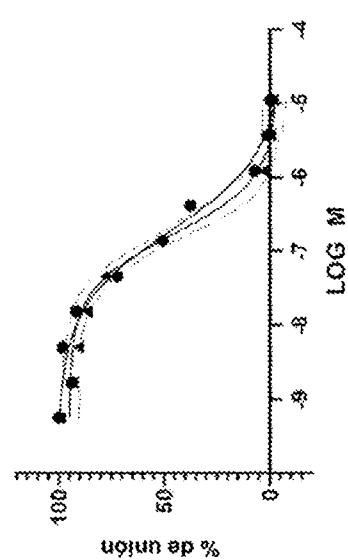


Fig. 1C

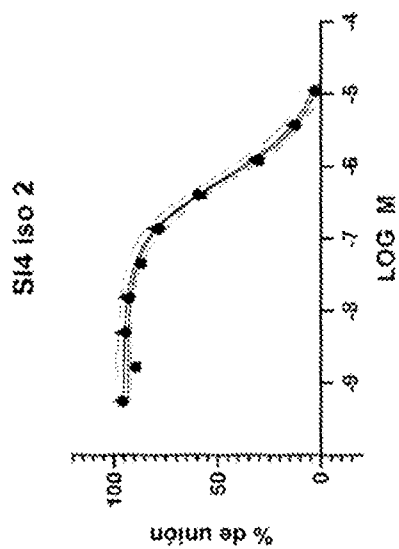


Fig. 1F

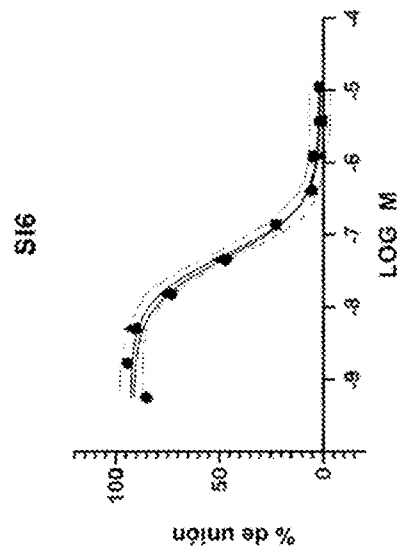


Fig. 1H

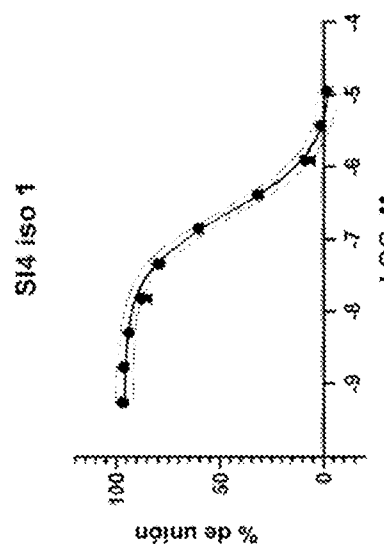


Fig. 1E

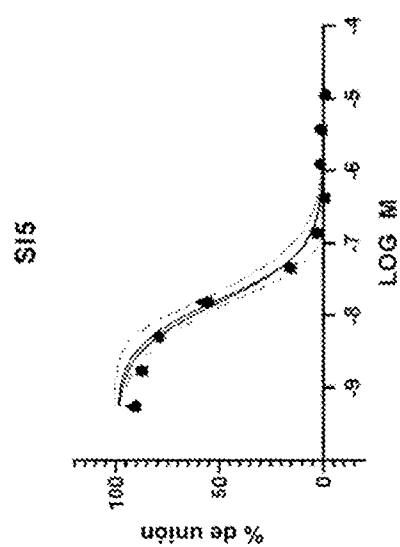


Fig. 1G

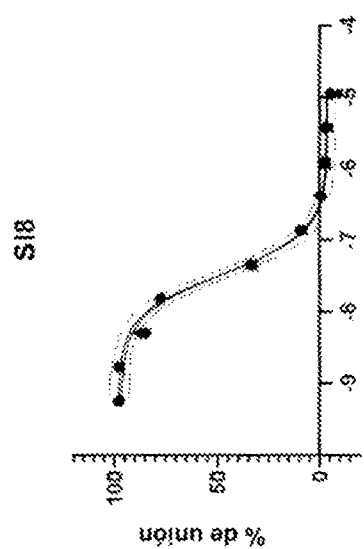


Fig. 1J

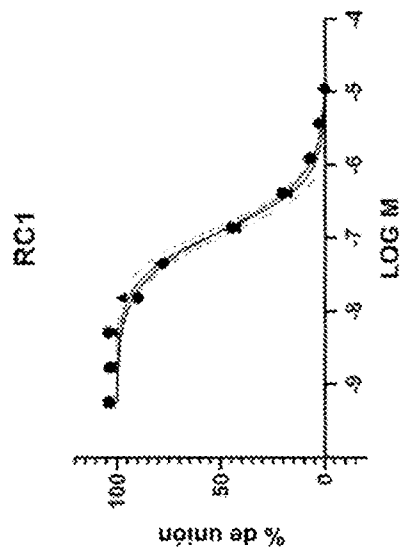


Fig. 1L

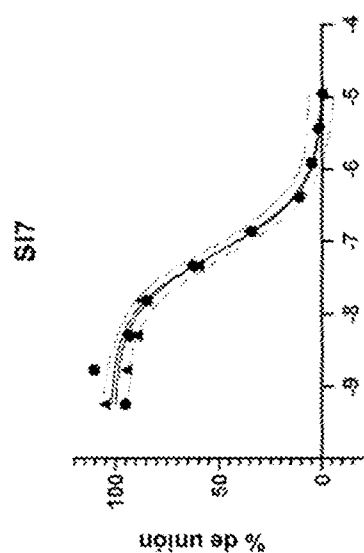


Fig. 1I

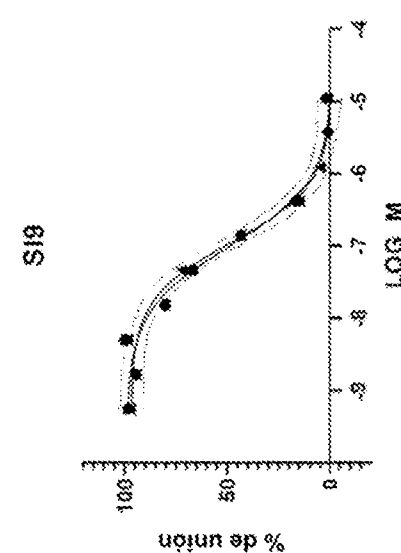


Fig. 1K

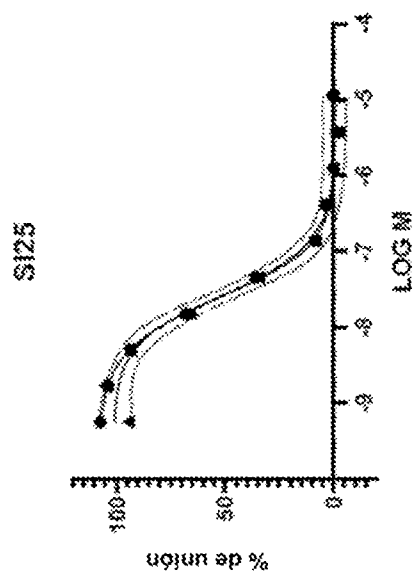


Fig. 1O

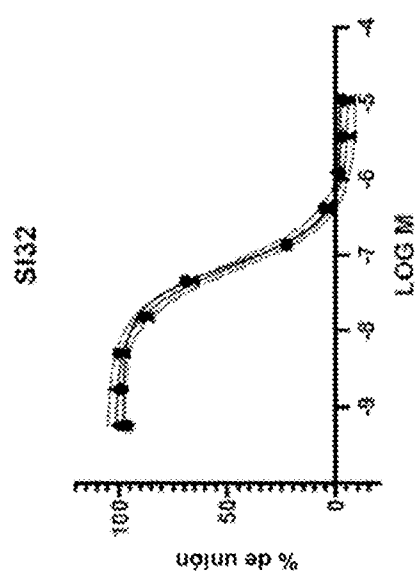


Fig. 1P

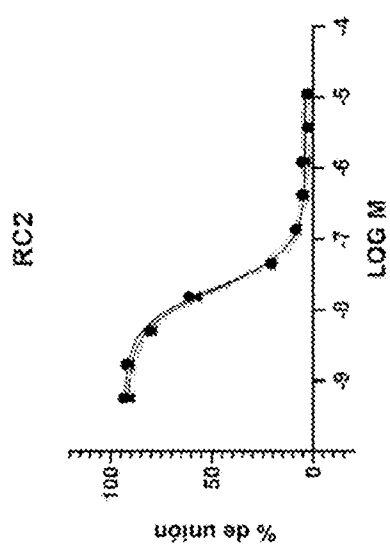


Fig. 1M

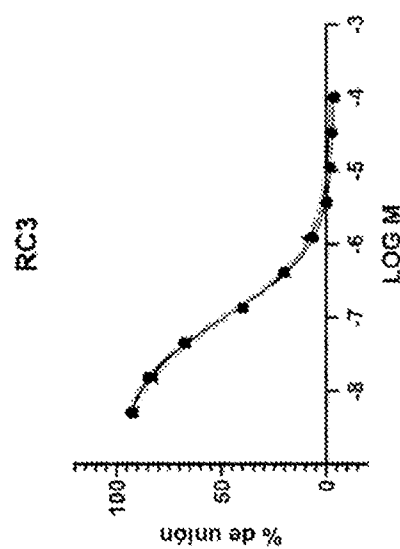


Fig. 1N

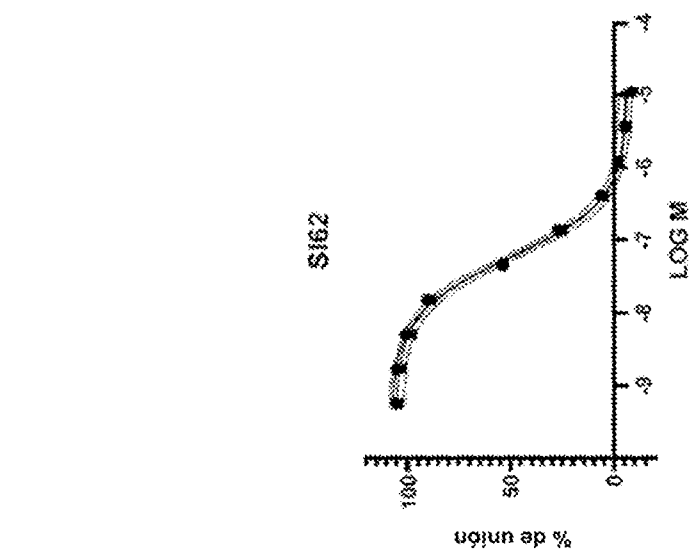


Fig. 1S

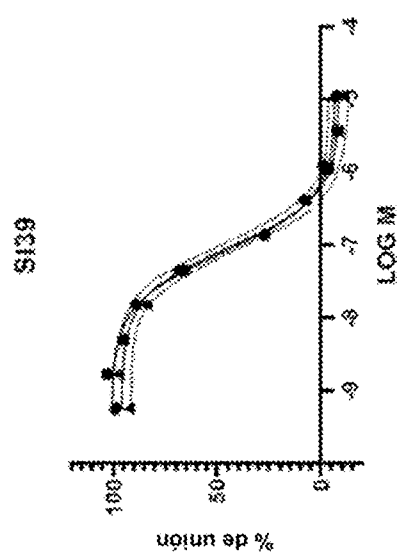


Fig. 1Q

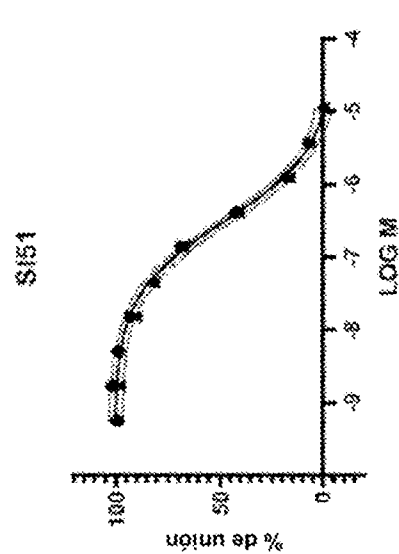


Fig. 1R

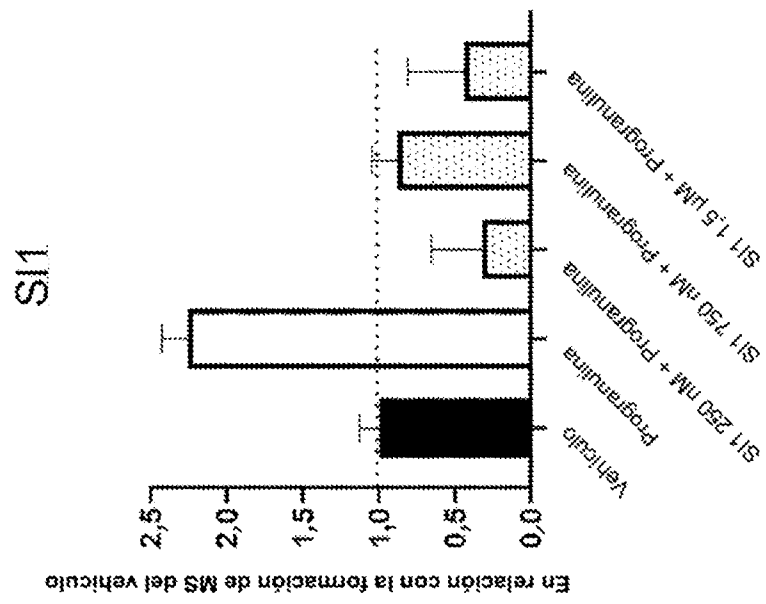


Fig. 2B

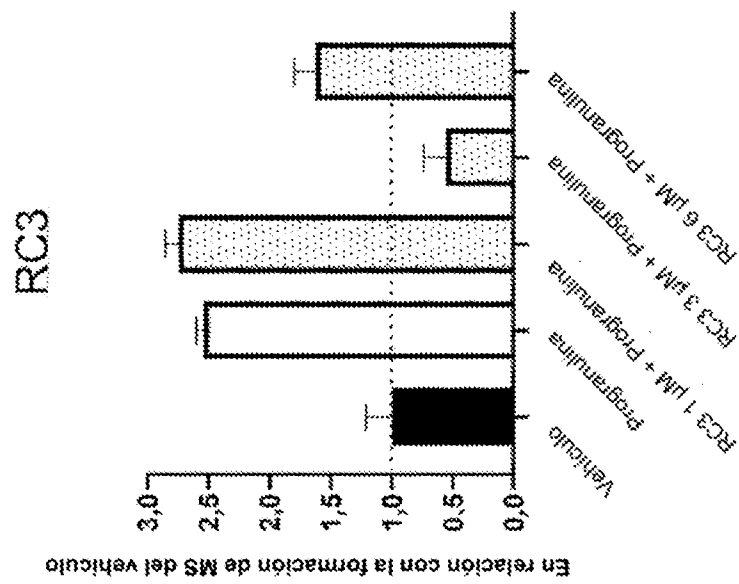


Fig. 2A

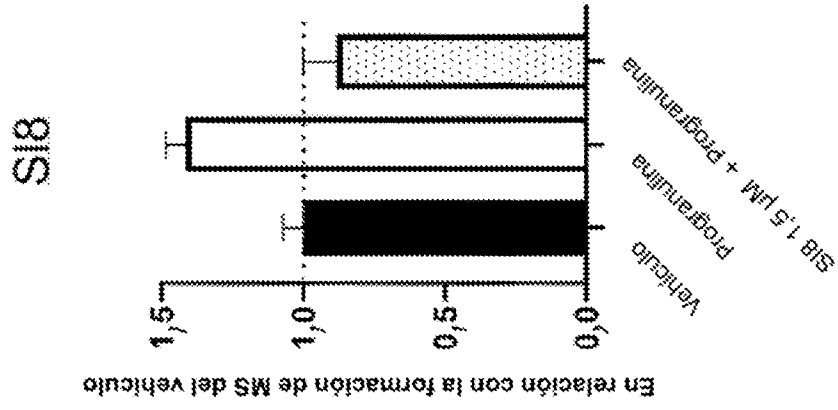


Fig. 2D

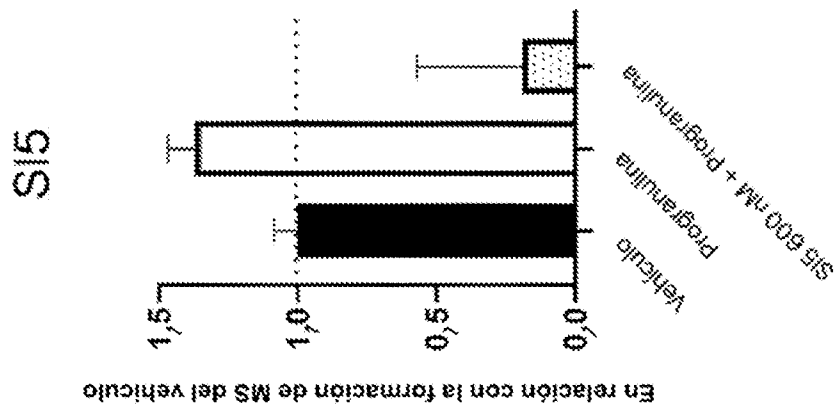


Fig. 2C

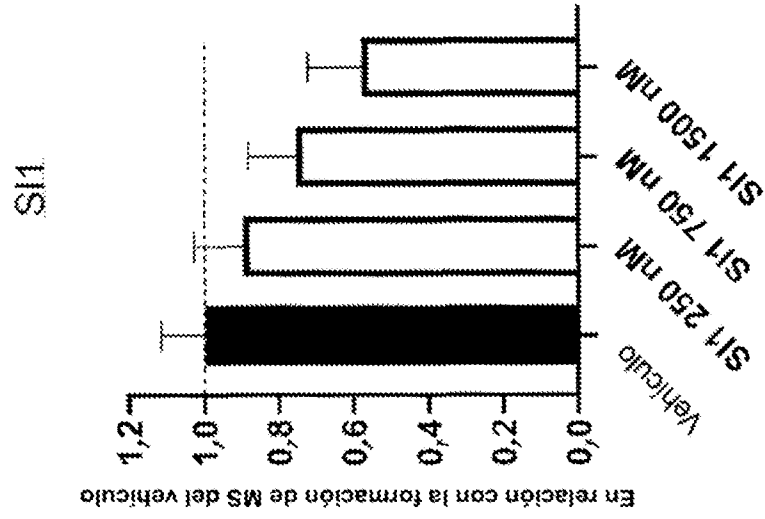


Fig. 3B

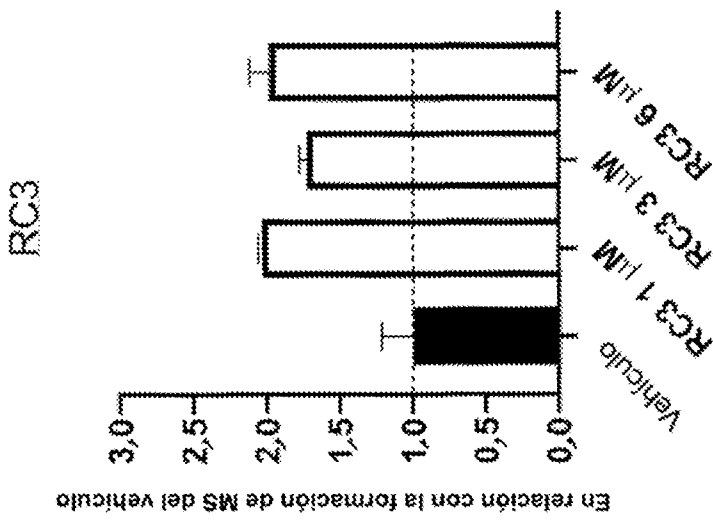


Fig. 3A

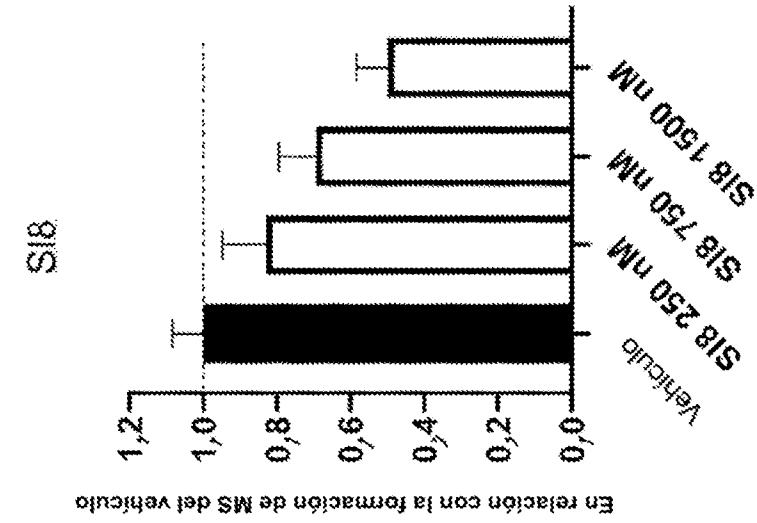


Fig. 3C

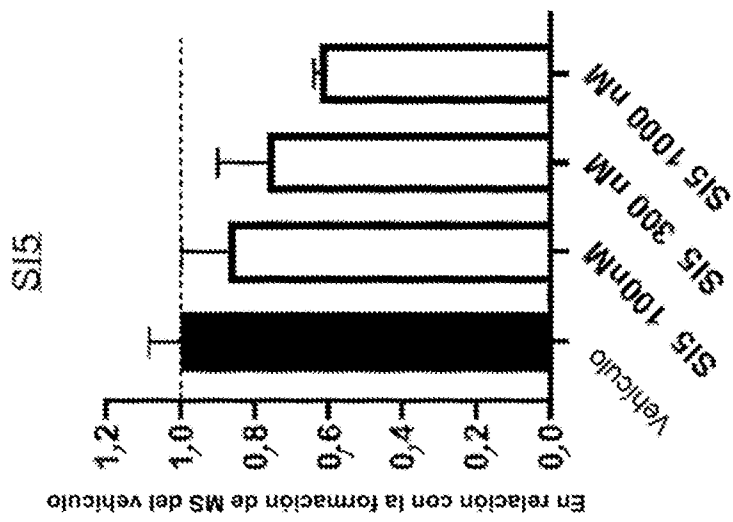


Fig. 3D

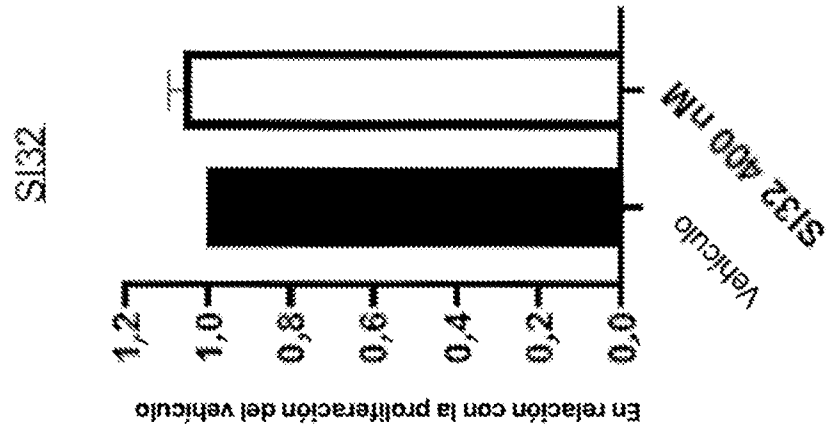


Fig. 3F

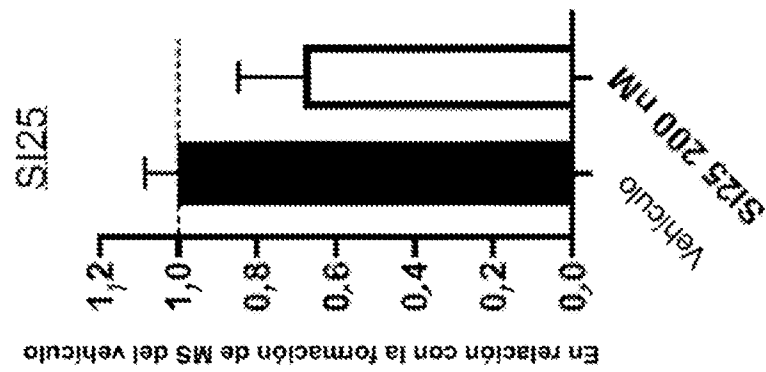


Fig. 3E

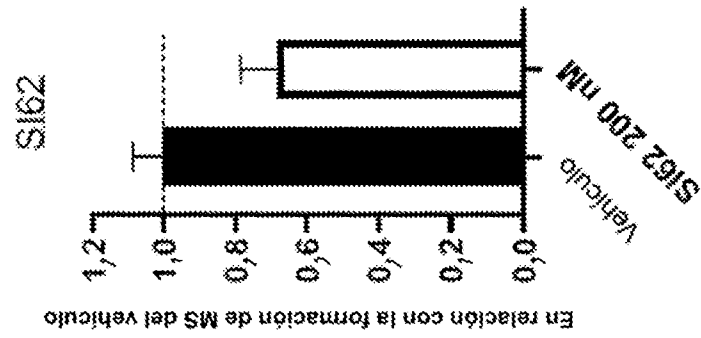


Fig. 3I

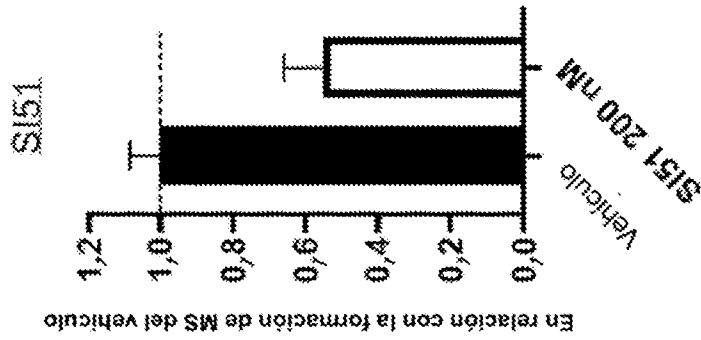


Fig. 3H

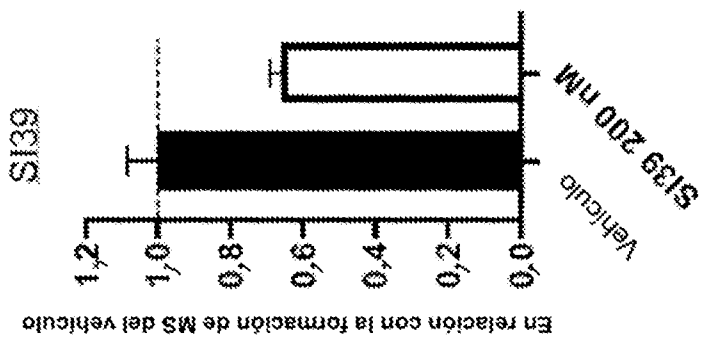


Fig. 3G

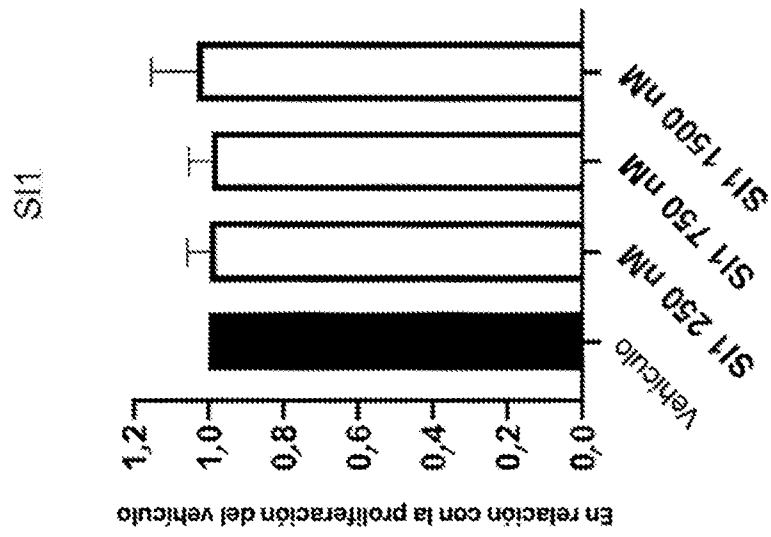


Fig. 4B

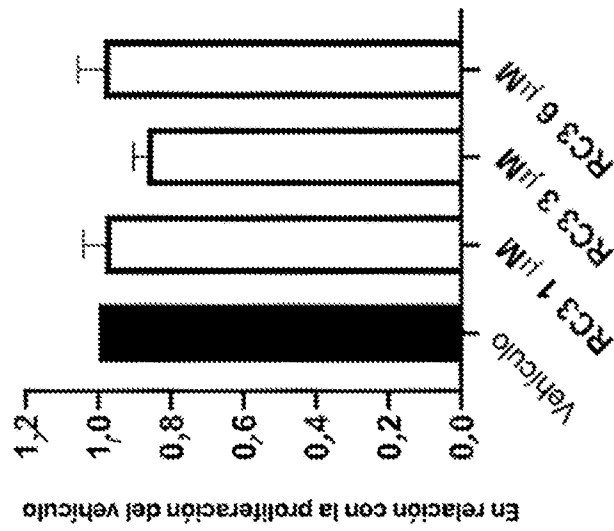


Fig. 4A

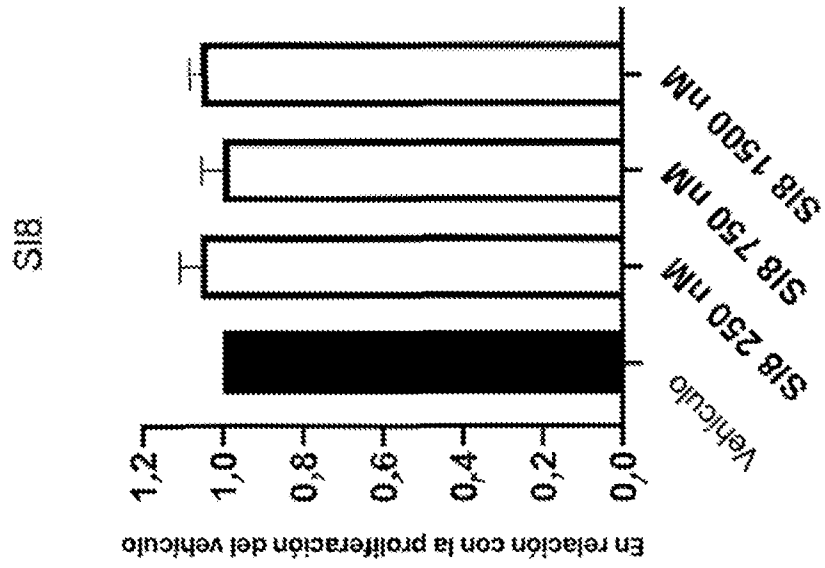


Fig. 4C

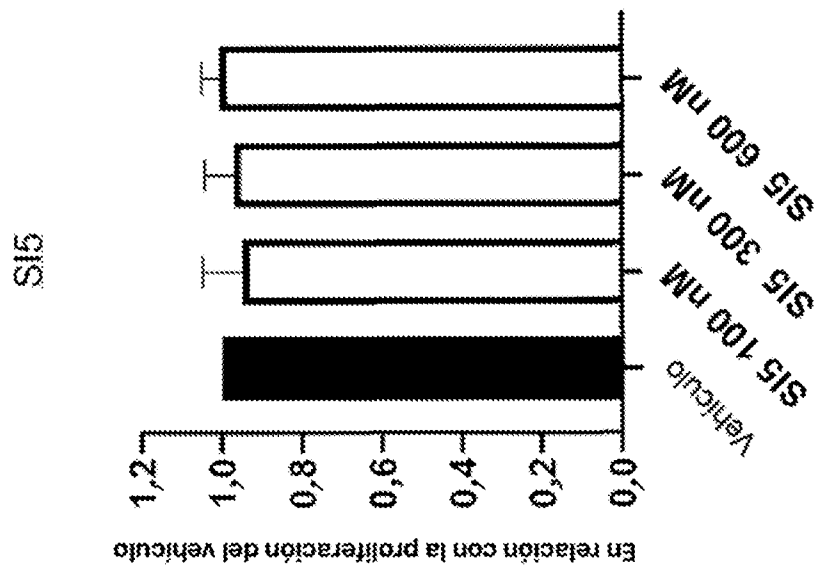


Fig. 4D

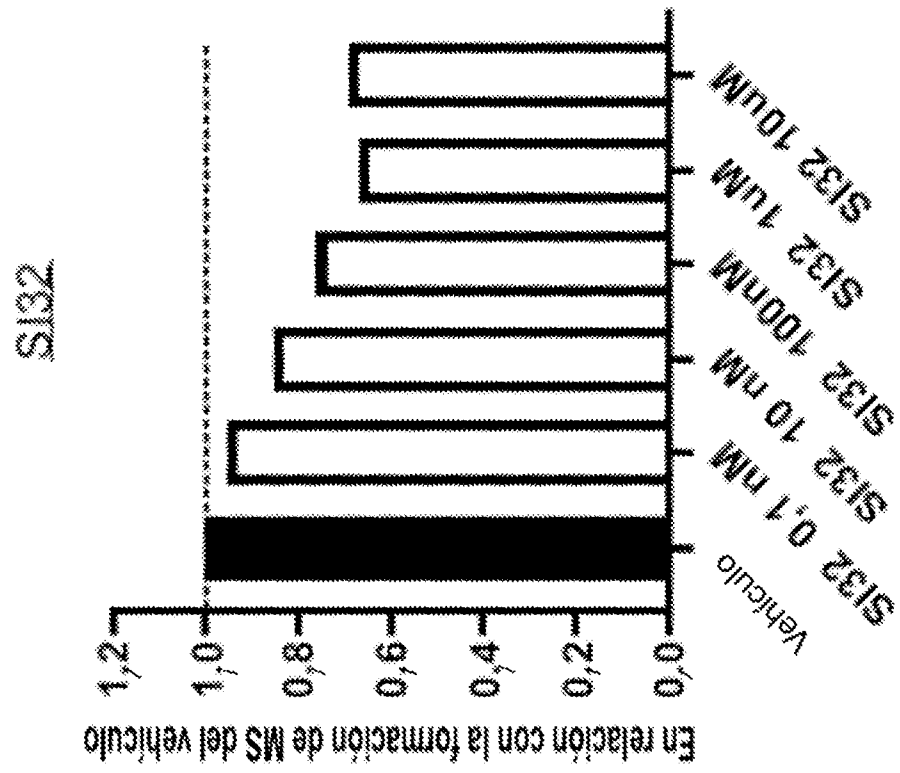


Fig. 4F

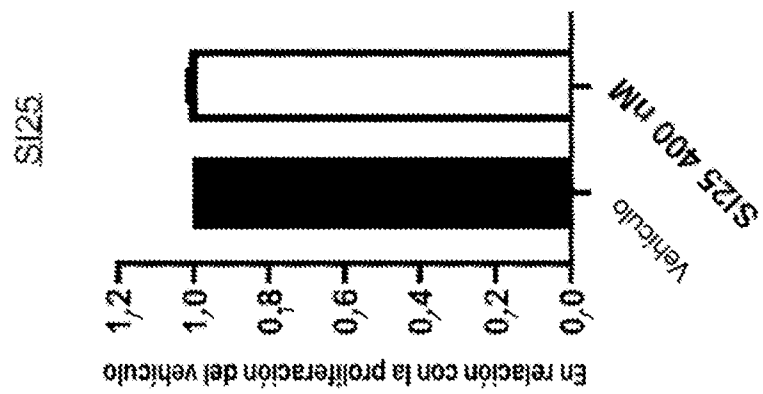


Fig. 4E

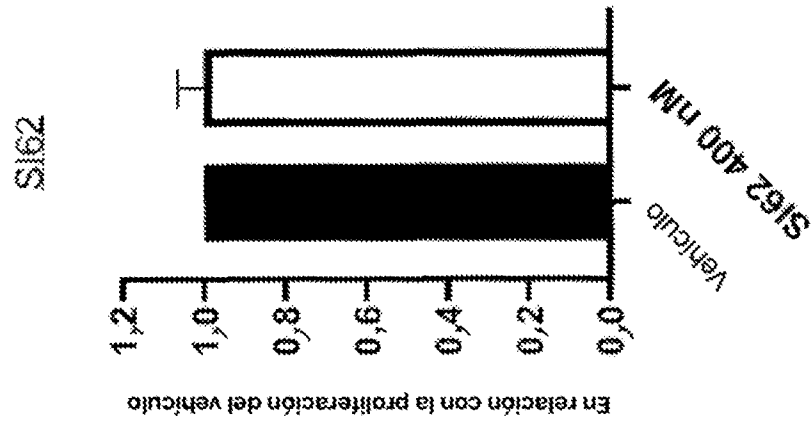


Fig. 4I

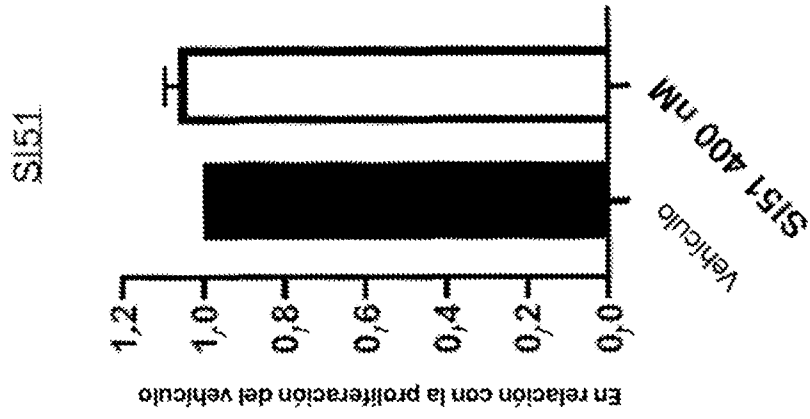


Fig. 4H

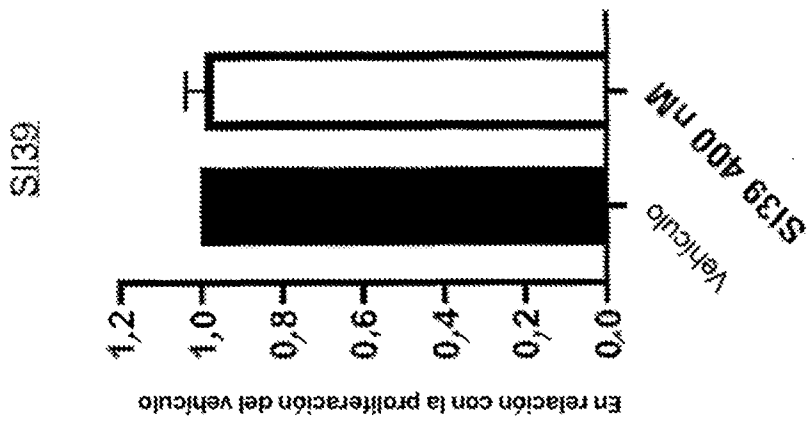
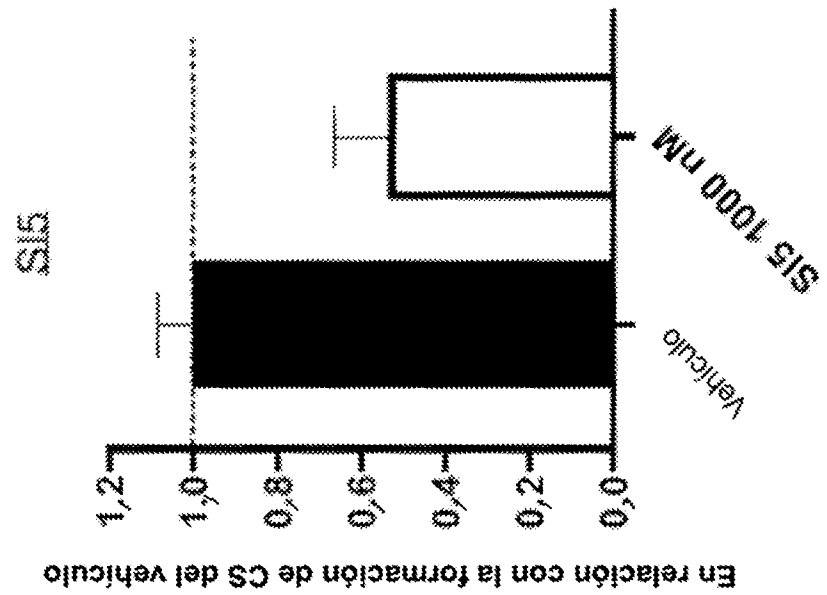
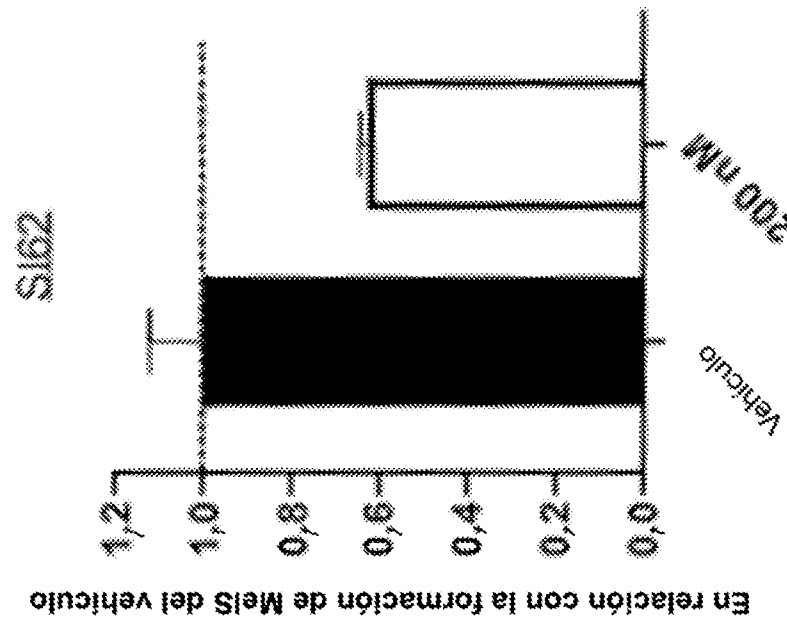


Fig. 4G



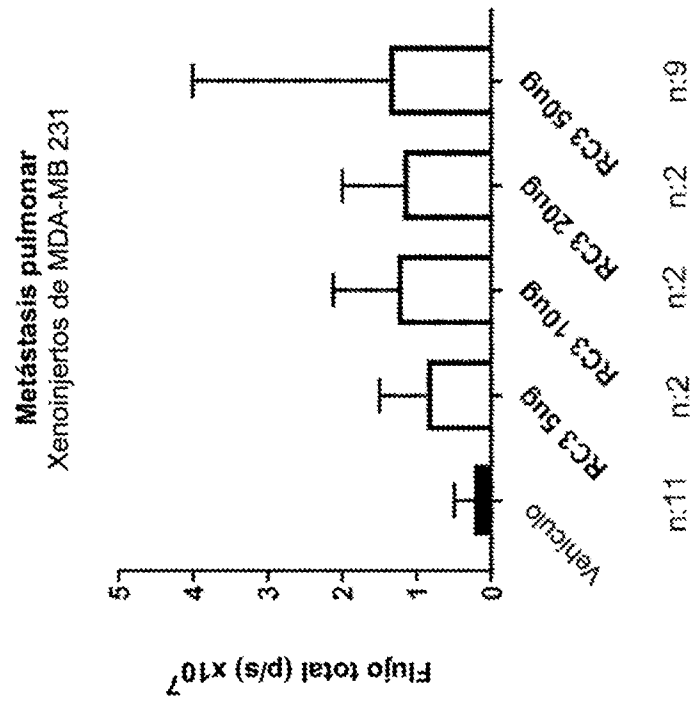


Fig. 7

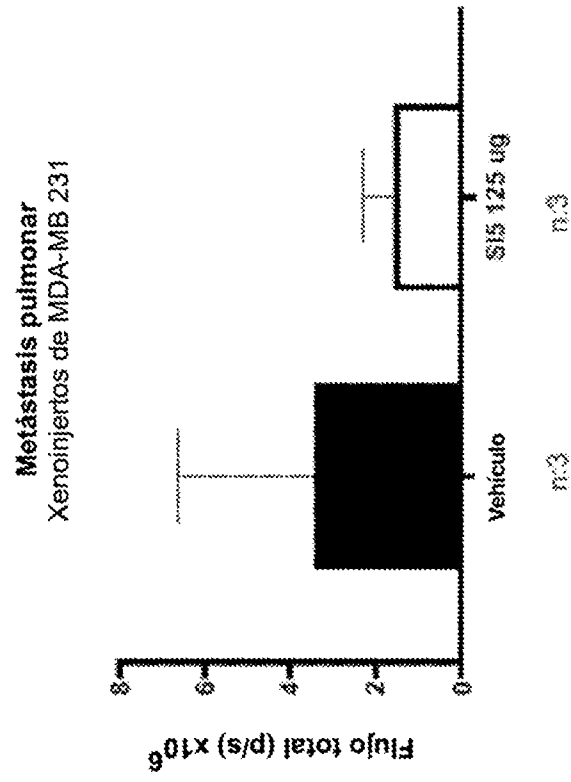


Fig. 8