

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 358 291**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/351 (2006.01) **A61K 31/357** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) **A61K 31/515** (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) **C07D 239/34** (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) **C07D 239/60** (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01) **C07D 313/04** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07745501 .2**(96) Fecha de presentación : **19.06.2007**(97) Número de publicación de la solicitud: **2033637**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**(54) Título: **Agente terapéutico o profiláctico para la leucemia.**(30) Prioridad: **20.06.2006 JP 2006-169671**(73) Titular/es: **TORAY INDUSTRIES, Inc.**
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo, 103-8666, JP(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011(72) Inventor/es: **Kaino, Mie;**
Meguro, Hiroyuki;
Hirokawa, Hiroe y
Yamamoto, Naoyoshi(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico o profiláctico para la leucemia

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico o profiláctico para la leucemia que comprende, como ingrediente eficaz, un derivado de glicina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la técnica

La leucemia es una enfermedad en la que se desarrollan células troncales hematopoyéticas inmaduras y proliferan de modo anormal en la médula ósea. La leucemia se clasifica en 4 tipos (leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda y leucemia linfocítica crónica) en función del tipo de células desarrollado y de la velocidad de proliferación de las mismas. El síndrome mielodisplásico también se incluye dentro de la leucemia debido a su similitud y a la correlación de las conclusiones obtenidas.

15 La leucemia aguda es una enfermedad en la que se desarrollan células troncales y/o células madre hematopoyéticas, y sólo células específicas proliferan como células de leucemia. Por otro lado, la leucemia crónica es una enfermedad en la que las células troncales permanecen proliferando de manera autónoma, pero conservan la capacidad de diferenciarse en células maduras y sólo las células procedentes de un determinado clón proliferan de manera autónoma. El síndrome mielodisplásico es una enfermedad en la que las células troncales hematopoyéticas adquieren una anomalía genética a posteriori, presentando de ese modo citopenia y/o displasia en el sistema hematopoyético.

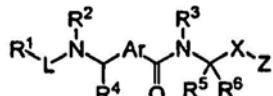
20 Aunque la causa de la leucemia no está completamente clara, se cree que se debe a una anomalía genética de los hemocitos, a la radiación o similares.

Aunque los pacientes de leucemia reciben terapia con cargas pesadas tales como la quimioterapia mediante agentes antitumorales, el transplante de médula ósea, o similares, el pronóstico vital del paciente es malo. La calidad de vida (CdV) suele verse seriamente afectada por los efectos secundarios y/o las complicaciones y por tanto, año tras año, va creciendo la necesidad de una terapia destinada a mejorar el pronóstico vital y la CdV.

25 Los ejemplos del agente usado en el tratamiento farmacológico de la leucemia incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos de antraciclina, alcaloides vegetales, esteroides, agentes biológicos tales como interferones y similares, inhibidores de dianas moleculares e inmunosupresores. Tales agentes se usan individualmente o combinados entre sí. Sin embargo, el uso de los agentes actuales presenta muchos problemas, tales como la toxicidad y la baja eficacia.

30 Así pues, los agentes terapéuticos para la leucemia que existen actualmente no son completamente satisfactorios en lo que respecta a sus efectos y la reducción de los efectos secundarios.

Por otro lado, la cita bibliográfica de patente 1 revela un uso de los compuestos representados por la fórmula descrita a continuación:



(en la que Ar representa fenileno sustituido o similar; L representa $-S(O)_2-$ o similar; X representa un enlace o similar; Z representa COOH o similar; R^2 , R^3 , R^4 representan hidrógeno o similar; R^5 representa $-alquenil(C_2-C_{10})-$ aril-NRdRe-heteroarilo (Rd, Re representan hidrógeno, alquilo(C_1-C_{10}) o similar; R6 representa hidrógeno o similar), que se pueden considerar estructuralmente similares a los compuestos contenidos como ingrediente eficaz en la presente invención, para la terapia del asma, la rinitis alérgica, la esclerosis múltiple, la aterosclerosis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, los compuestos cuyos usos mencionados anteriormente se revelan en la publicación difieren estructuralmente de los compuestos de la presente invención en que los compuestos revelados se caracterizan porque Ar de la fórmula está sustituido por la estructura de aminoalquilo ($R^1LN(R^2)CHR^4$: R^1 representa arilo sustituido o similar). Además, no se revela en absoluto el efecto terapéutico o profiláctico de la leucemia según la presente invención. Es más, no se describen los datos concretos que demuestren el efecto terapéutico sobre el asma, la rinitis alérgica, la esclerosis múltiple, la aterosclerosis y la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que la publicación no acaba de revelar que los compuestos tengan realmente el efecto mencionado.

59. En las reivindicaciones de las referencias bibliográficas de patente 3 y 3, se describe el uso de los compuestos

representados por la fórmula:

X-Y-Z-Aril-A-B

(en la que X representa un anillo aromático de 6 miembros que comprende dos átomos de nitrógeno o similares; Y representa -alquilen(C₀-C₆)-N-alquil(C₁-C₁₀)-alquieno(C₀-C₆)- o similar; Z representa un enlace o similar; arilo

5 representa un anillo aromático de 6 miembros; A representa -(CH₂)C=C(CH₂)_n- (n = 0-6) o similar; B representa -CH(aril-carbonilamino sustituido)CO₂H o similar), que incluye los compuestos de la presente invención como un inhibidor de la resorción ósea y un inhibidor de la agregación plaquetaria. En cualquiera caso, los compuestos de la presente invención no se describen concretamente en las publicaciones. El uso revelado en esas memorias es además totalmente diferente al de la presente invención. No se sugiere en absoluto el efecto terapéutico o

10 profiláctico sobre la leucemia según la presente invención.

La cita bibliográfica de patente 4, que fue publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, revela un compuesto que está contenido como un ingrediente eficaz en la presente invención y su uso para terapia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, no se revela en absoluto el efecto terapéutico o profiláctico sobre la leucemia según la presente invención.

15 Cita bibliográfica de patente 1: WO 99/26923

Cita bibliográfica de patente 2: WO 95/32710

Cita bibliográfica de patente 3: WO 94/12181

Cita bibliográfica de patente 4: WO 2006/068213

Revelación de la invención

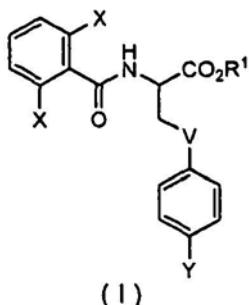
20 Problemas que la invención intenta resolver

En vista de la enorme demanda de desarrollo de un compuesto útil como compuesto farmacéutico para la terapia o la profilaxis de la leucemia, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un agente terapéutico o profiláctico para la leucemia que comprenda como ingrediente eficaz un compuesto de bajo peso molecular o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sea útil como compuesto farmacéutico.

25 Procedimientos para resolver el problema

Los presentes inventores, con el fin de completar la presente invención, estudiaron detenidamente el descubrimiento de que los derivados de glicina representados por la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una alta absorbibilidad oral y una excelente estabilidad in vivo, y son efectivos para la terapia o la profilaxis de la leucemia.

30 Es decir, la presente invención proporciona un compuesto para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de la leucemia, compuesto que tiene la fórmula (I):



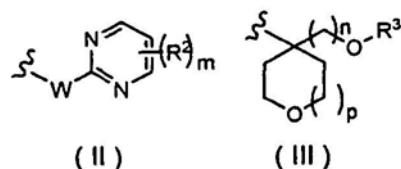
[en la que

R1 representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₅);

40 Las X representan independientemente flúor, cloro, bromo, yodo o alquilo(C₁-C₃);

V representa -CH=CH- o -C≡C-;

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



- 5 (en la que
R2 representa alquilo(C₁–C₅) o alcoxilo(C₁–C₃);
R3 representa hidrógeno o alquilo(C₁–C₅);
m representa un número entero de 0 a 3;
n representa 0 ó 1;
10 p representa un número entero de 0 a 2;
W representa –O– o –N(R⁴)–
(en la que
R4 representa hidrógeno, alquilo(C₁–C₅), alquenilo(C₃–C₆), fenilo, bencilo, bencilo sustituido por uno o dos R5, tetrahidropiranilo, –(CH₂)_q–O–CH₃, piridilmetilo, –(CH₂)_q–CN, cicloalquilmetilo(C₄–C₇) o tiazol–4–ilmelito;
15 R5 representa hidroxilo o alcoxilo(C₁–C₃); y
q representa un número entero de 1 a 3)];
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también proporciona un uso del compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un agente terapéutico o profiláctico para la leucemia. La presente invención proporciona además un procedimiento terapéutico o profiláctico para la leucemia que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20 Efectos de la invención
Los agentes terapéuticos o profilácticos para la leucemia según la presente invención tienen una absorbibilidad oral y una estabilidad in vivo excelentes y presentan, por tanto, altos efectos terapéuticos y profilácticos.
25 Mejor modo de llevar a cabo la invención
El término “alquilo” significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo.
El término “alcoxilo” significa un átomo de oxígeno que tiene un sustituyente de alquilo. Los ejemplos de alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y butoxilo.
30 El término “alquenilo” significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles de carbono–carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo y pentenilo.
El término “cicloalquilo” significa un anillo de hidrocarburo saturado monocíclico. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
35 El término “cicloalquilmetilo” significa un grupo metilo que tiene un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilmetilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.
Para los compuestos representados por la fórmula (I) descrita anteriormente, los modos preferidos son los siguientes:
Como “X”, se prefiere flúor, cloro o metilo, siendo cloro o metilo especialmente preferidos.
Como “V”, se prefiere –CH=CH–, siendo la forma trans de –CH=CH– especialmente preferida.
40 Como “R1”, se prefiere hidrógeno, metilo o terc–butilo, siendo el hidrógeno especialmente preferido.

Entre las estructuras "Y" representadas por las fórmulas (II) o (III) anteriormente descritas:

Como "W", se prefiere $-N(R^4)-$.

Como "R2", cuando existe, se prefiere metilo, etilo o metoxilo, siendo metilo especialmente preferido.

Como "R3", se prefiere hidrógeno o alquilo(C_1-C_3) (p. ej., metilo, etilo o propilo), siendo metilo especialmente preferido.

Como "R4", se prefiere alquilo(C_1-C_3) (p. ej., metilo, etilo, propilo o isopropilo), siendo cianoetilo, tetrahidropiranilo o fenilo preferidos, y metilo o isopropilo especialmente preferidos.

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

Como "n", se prefiere 0.

10 Como "p", se prefiere 1 ó 2, siendo 1 especialmente preferido.

La línea ondulada de las fórmulas (II) y (III) representa el resto del compuesto al que está unido el grupo representado por la fórmula (II) o (III).

Especialmente,

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

15 V es $-CH=CH-$;

cuando Y está representado por la fórmula (II), m es 0;

cuando Y está representado por la fórmula (III), p es 1;

y sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre estos,

(2) se prefieren más los compuestos representados por la fórmula (I), en la que R1 es hidrógeno;

20 cuando Y está representado por la fórmula (II), W es $-N(R^4)-$ y R4 es alquilo(C_1-C_3), cianoetilo, tetrahidropiranilo o fenilo;

cuando Y está representado por la fórmula (III), n es 0 y R3 es alquilo(C_1-C_3);

y sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre estos,

(3) se prefieren más los compuestos representados por la fórmula (I), en la que

25 las X son independientemente cloro o metilo;

V es la forma trans de $-CH=CH-$;

cuando Y está representado por la fórmula (II), W es $-N(R^4)-$ y R⁴ es metilo o isopropilo;

cuando Y está representado por la fórmula (III), R³ es metil,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen, para el o los grupos ácidos tales como el grupo carboxílico de la fórmula, sal de amonio; sales de metales alcalinos, tales como sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; sal de aluminio; sal de cinc; sales de aminas orgánicas o similares, tales como trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina y diciclohexilamina; y sales de aminoácidos básicos, tales como arginina y lisina. En los casos en los que

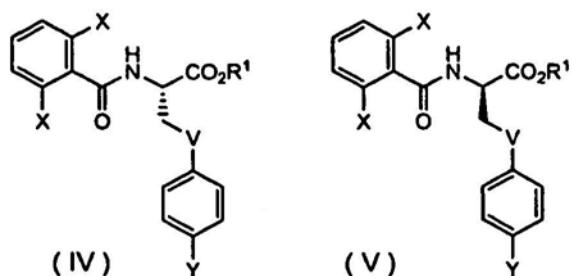
35 existen uno o varios grupos básicos en la fórmula, los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen, para el o los grupos básicos, sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido glutárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico y ácido succínico; y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido

40 metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido canforsulfónico.

La estructura representada por la fórmula (I) incluye isómeros ópticos representados por la fórmula (IV) y (V) alrededor del átomo de carbono asimétrico, y la presente invención incluye estos isómeros y sus mezclas. Además,

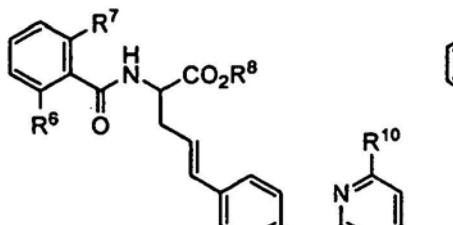
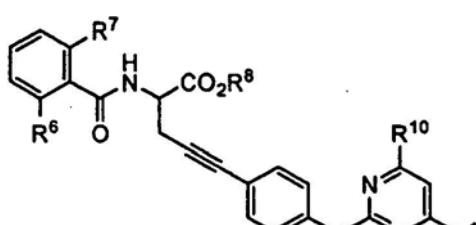
en la estructura representada por la fórmula (I), en los casos en los que Y tiene un átomo de carbono asimétrico, la presente invención incluye los isómeros basados en el átomo de carbono asimétrico y sus mezclas.

5



- 10 Entre los ingredientes de los agentes terapéuticos o profilácticos para la leucemia según la presente invención, los ingredientes preferidos incluyen compuestos representados por la fórmula (Ia) o (Ib). En las Tablas 1 a 5, se muestran los ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula (Ia) o (Ib).

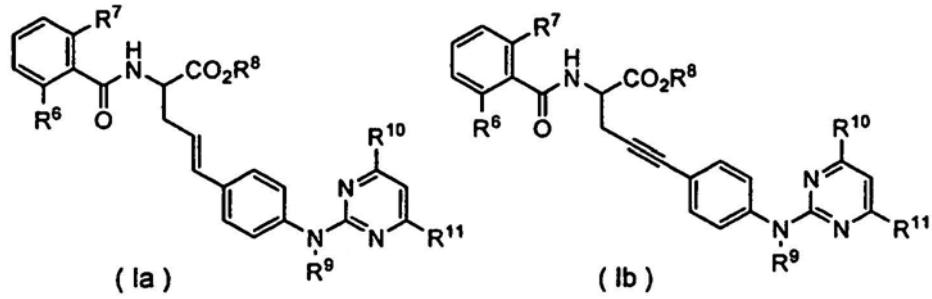
Tabla 1

 (Ia)					
 (Ib)					
R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Cl	-H	-Me	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-Me	-H	-H
-Me	-Me	-H	-Me	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-Me	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-Me	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-Me	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-Me	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Et	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-Et	-H	-H
-Me	-Me	-H	-Et	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-Et	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-Et	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-Et	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-Et	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	- ⁿ Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-H	- ⁿ Pr	-H	-H
-Me	-Me	-H	- ⁿ Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	- ⁿ Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-H	- ⁿ Pr	-H	-Me

(continuación)

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

Tabla 2

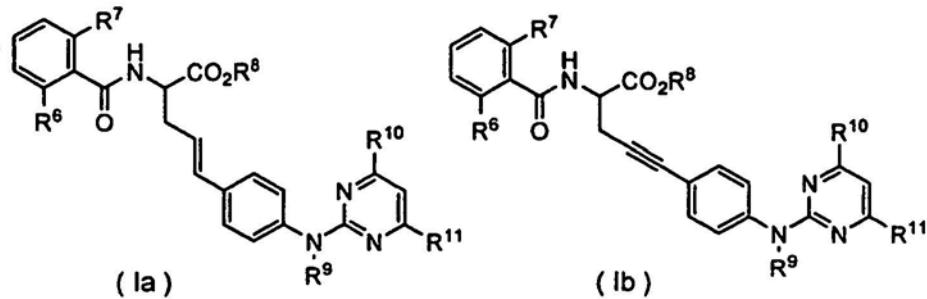


R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Cl	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Me	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-C	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me

(continuación)

R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
–Cl	–Cl	–H	4– tetrahidropiranilo	–H	–H
–Cl	–Me	–H	4– tetrahidropiranilo	–H	–H
–Me	–Me	–H	4– tetrahidropiranilo	–H	–H
–Cl	–Cl	–H	4– tetrahidropiranilo	–H	–Me
–Cl	–Me	–H	4– tetrahidropiranilo	–H	–Me
–Me	–Me	–H	4– tetrahidropiranilo	–H	–Me
–Cl	–Cl	–H	4– tetrahidropiranilo	–Me	–Me
–Cl	–Me	–H	4– tetrahidropiranilo	–Me	–Me
–Me	–Me	–H	4– tetrahidropiranilo	–Me	–Me
–Cl	–Cl	–Me	–Me	–H	–H
–Cl	–Me	–Me	–Me	–H	–H
–Me	–Me	–Me	–Me	–H	–H
–Cl	–Cl	–Me	–Me	–H	–Me
–Cl	–Me	–Me	–Me	–H	–Me
–Me	–Me	–Me	–Me	–H	–Me
–Cl	–Cl	–Me	–Me	–Me	–Me
–Cl	–Me	–Me	–Me	–Me	–Me
–Me	–Me	–Me	–Me	–Me	–Me
–Cl	–Cl	–Me	–Et	–H	–H
–Cl	–Me	–Me	–Et	–H	–H
–Me	–Me	–Me	–Et	–H	–H
–Cl	–Cl	–Me	–Et	–H	–Me
–Cl	–Me	–Me	–Et	–H	–Me
–Me	–Me	–Me	–Et	–H	–Me
–Cl	–Cl	–Me	–Et	–Me	–Me
–Cl	–Me	–Me	–Et	–Me	–Me
–Me	–Me	–Me	–Et	–Me	–Me

Tabla 3

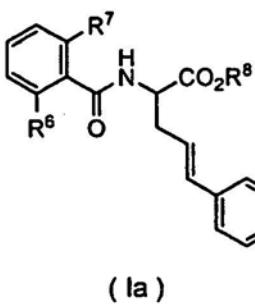
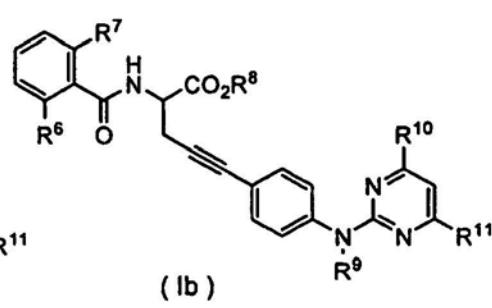


R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}
–Cl	–Cl	–Me	– ⁿ Pr	–H	–H
–Cl	–Me	–Me	– ⁿ Pr	–H	–H
–Me	–Me	–Me	– ⁿ Pr	–H	–H
–Cl	–Cl	–Me	– ⁿ Pr	–H	–Me
–Cl	–Me	–Me	– ⁿ Pr	–H	–Me
–Me	–Me	–Me	– ⁿ Pr	–H	–Me
–Cl	–Cl	–Me	– ⁿ Pr	–Me	–Me
–Cl	–Me	–Me	– ⁿ Pr	–Me	–Me
–Me	–Me	–Me	– ⁿ Pr	–Me	–Me
–Cl	Cl	–Me	– ⁱ Pr	–H	–H
–Cl	–Me	–Me	– ⁱ Pr	–H	–H
–Me	–Me	–Me	– ⁱ Pr	–H	–H
–Cl	–Cl	–Me	– ⁱ Pr	–H	–Me
–Cl	–Me	–Me	– ⁱ Pr	–H	–Me
–Me	–Me	–Me	– ⁱ Pr	–H	–Me
–Cl	–Cl	–Me	– ⁱ Pr	–Me	–Me
–Cl	–Me	–Me	– ⁱ Pr	–Me	–Me
–Me	–Me	–Me	– ⁱ Pr	–Me	–Me
–Cl	–Cl	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	–H	–H
–Cl	–Me	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	–H	–H
–Me	–Me	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	–H	–H
–Cl	–Cl	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	–H	–Me
–Cl	–Me	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	–H	–Me

(continuación)

—Me	—Me	—Me	—(CH ₂) ₂ CN	—H	—Me
—Cl	—Cl	—Me	—(CH ₂) ₂ CN	—Me	—Me
—Cl	—Me	—Me	—(CH ₂) ₂ CN	—Me	—Me
—Me	—Me	—Me	—(CH ₂) ₂ CN	—Me	—Me
—Cl	—Cl	—Me	4— tetrahidropiranilo	—H	—H
—Cl	—Me	—Me	4— tetrahidropiranilo	—H	—H
—Me	—Me	—Me	4— tetrahidropiranilo	—H	—H
—Cl	—Cl	—Me	4— tetrahidropiranilo	—H	—Me
—Cl	—Me	—Me	4— tetrahidropiranilo	—H	—Me
—Me	—Me	—Me	4— tetrahidropiranilo	—H	—Me
—Cl	—Cl	—Me	4— tetrahidropiranilo	—Me	—Me
—Cl	—Me	—Me	4— tetrahidropiranilo	—Me	—Me
—Me	—Me	—Me	4— tetrahidropiranilo	—Me	—Me

Tabla 4

 (Ia)	 (Ib)				
R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
—Cl	—Cl	—tBu	—Me	—H	—H
—Cl	—Me	—tBu	—Me	—H	—H
—Me	—Me	—tBu	—Me	—H	—H
—Cl	—Cl	—tBu	—Me	—H	—Me
—Cl	—Me	—tBu	—Me	—H	—Me
—Me	—Me	—tBu	—Me	—H	—Me
—Cl	—Cl	—tBu	—Me	—Me	—Me
—Cl	—Me	—tBu	—Me	—Me	—Me
—Me	—Me	—tBu	—Me	—Me	—Me
—Cl	—Cl	—tBu	—Et	—H	—H

(continuación)

–Cl	–Me	–tBu	–Et	–H	–H
–Me	–Me	–tBu	–Et	–H	–H
–Cl	–Cl	–tBu	–Et	–H	–Me
–Cl	–Me	–tBu	–Et	–H	–Me
–Me	–Me	–tBu	–Et	–H	–Me
–Cl	–Cl	–tBu	–Et	–Me	–Me
–Cl	–Me	–tBu	–Et	–Me	–Me
–Me	–Me	–tBu	–Et	–Me	–Me
–Cl	–Cl	–tBu	$–^n\text{Pr}$	–H	–H
–Cl	–Me	–tBu	$–^n\text{Pr}$	–H	–H
–Me	–Me	–tBu	$–^n\text{Pr}$	–H	–H
–Cl	–Cl	–tBu	$–^n\text{Pr}$	–H	–Me
–Cl	–Me	–tBu	$–^n\text{Pr}$	–H	–Me
–Me	–Me	–tBu	$–^n\text{Pr}$	–H	–Me
–Cl	–Cl	–tBu	$–^n\text{Pr}$	–Me	–Me
–Cl	–Me	–tBu	$–^n\text{Pr}$	–Me	–Me
–Me	–Me	–tBu	$–^n\text{Pr}$	–Me	–Me
–Cl	–Cl	–tBu	$–^i\text{Pr}$	–H	–H
–Cl	–Me	–tBu	$–^i\text{Pr}$	–H	–H
–Me	–Me	–tBu	$–^i\text{Pr}$	–H	–H
–Cl	–Cl	–tBu	$–^i\text{Pr}$	–H	–Me
–Cl	–Me	–tBu	$–^i\text{Pr}$	–H	–Me
–Me	–Me	–tBu	$–^i\text{Pr}$	–H	–Me
–Cl	–Cl	–tBu	$–^i\text{Pr}$	–Me	–Me
–Cl	–Me	–tBu	$–^i\text{Pr}$	–Me	–Me
–Me	–Me	–tBu	$–^i\text{Pr}$	–Me	–Me

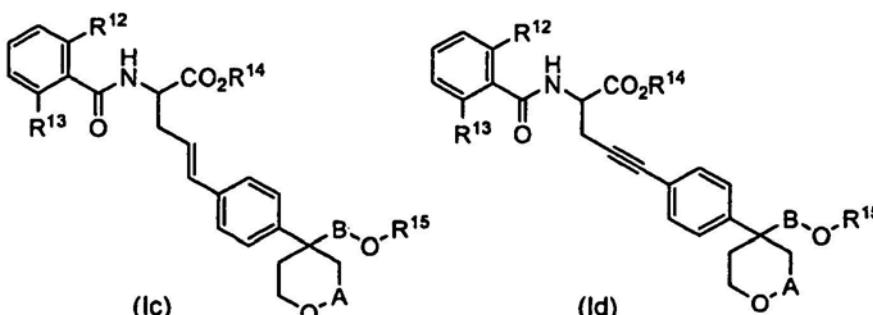
Tabla 5

R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
-Cl	-Cl	-tBu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Me	-tBu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Me	-Me	-tBu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-H
-Cl	-Cl	-tBu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Me	-tBu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Me	-Me	-tBu	-(CH ₂) ₂ CN	-H	-Me
-Cl	-Cl	-tBu	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Cl	-Me	-tBu	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Me	-Me	-tBu	-(CH ₂) ₂ CN	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-tBu	4- tetrahidropiranilo	-H	-H
-Cl	-Me	-tBu	4- tetrahidropiranilo	-H	-H
-Me	-Me	-tBu	4- tetrahidropiranilo	-H	-H
-Cl	-Cl	-tBu	4- tetrahidropiranilo	-H	-Me
-Cl	-Me	-tBu	4- tetrahidropiranilo	-H	-Me
-Me	-Me	-tBu	4- tetrahidropiranilo	-H	-Me
-Cl	-Cl	-tBu	4- tetrahidropiranilo	-Me	-Me
-Cl	-Me	-tBu	4- tetrahidropiranilo	-Me	-Me
-Me	-Me	-tBu	4- tetrahidropiranilo	-Me	-Me

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

Entre los ingredientes de los agentes terapéuticos o profilácticos para la leucemia según la presente invención, los ingredientes preferidos también incluyen compuestos representados por la fórmula (Ic) o (Id). En las Tablas 6 y 7, se muestran ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula (Ic) o (Id).

Tabla 6

					
R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	A	B
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Cl	-Me	-H	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Me	-Me	-H	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-H	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-H	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-H	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Me	-Me	-H	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Cl	-Me	-H	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Me	-Me	-H	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Cl	-Cl	-H	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-H	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-H	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -

(continuación)

–Cl	–Me	–H	–Et	–(CH ₂) ₂ CN	–CH ₂ –
–Me	–Me	–H	–Et	–(CH ₂) ₂ CN	–CH ₂ –
–Cl	–Cl	–Me	–Me	–CH ₂ –	enlace
–Cl	–Me	–Me	–Me	–CH ₂ –	enlace
–Me	–Me	–Me	–Me	–CH ₂ –	enlace
–Cl	–Cl	–Me	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	enlace
–Cl	–Me	–Me	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	enlace
–Me	–Me	–Me	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	enlace
–Cl	–Cl	–Me	–Me	–CH ₂ –	–CH ₂ –
–Cl	–Me	–Me	–Me	–CH ₂ –	–CH ₂ –
–Me	–Me	–Me	–Me	–CH ₂ –	–CH ₂ –
–Cl	–Cl	–Me	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	–CH ₂ –
–Cl	–Me	–Me	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	–CH ₂ –
–Me	–Me	–Me	–Me	–(CH ₂) ₂ CN	–CH ₂ –

Tabla 7

R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	A	B
–Cl	–Cl	–Me	–Et	–CH ₂ –	enlace
–Cl	–Me	–Me	–Et	–CH ₂ –	enlace
–Me	–Me	–Me	–Et	–CH ₂ –	enlace
–Cl	–Cl	–Me	–Et	–(CH ₂) ₂ CN	enlace
–Cl	–Me	–Me	–Et	–(CH ₂) ₂ CN	enlace
–Me	–Me	–Me	–Et	–(CH ₂) ₂ CN	enlace
–Cl	–Cl	–Me	–Et	–CH ₂ –	–CH ₂ –
–Cl	–Me	–Me	–Et	–CH ₂ –	–CH ₂ –
–Me	–Me	–Me	–Et	–CH ₂ –	–CH ₂ –

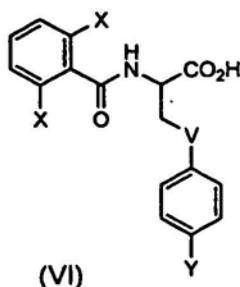
(continuación)

-Cl	-Cl	-Me	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-Me	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Me	-Me	-Me	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-tBu	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-tBu	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-tBu	-Me	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-tBu	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Cl	-Me	-tBu	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Me	-Me	-tBu	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Cl	-Cl	-tBu	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-tBu	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-tBu	-Me	-CH ₂ -	-CH ₂ -
Cl	-Cl	-tBu	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-tBu	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Me	-Me	-tBu	-Me	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Me	-Me	-tBu	-Et	-CH ₂ -	enlace
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Me	-Me	-tBu	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-tBu	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Me	-Me	-tBu	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	enlace
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Me	-Me	-tBu	-Et	-CH ₂ -	-CH ₂ -
-Cl	-Cl	-tBu	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Cl	-Me	-tBu	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -
-Me	-Me	-tBu	-Et	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ -

El símbolo “-tBu” mostrado en la Tabla 7 representa un grupo terc-butilo; el símbolo “enlace” mostrado en las Tablas 6 y 7 representa un enlace de valencia. Los compuestos mostrados en las Tablas 6 y 7 incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables que están comprendidos como un ingrediente eficaz en los agentes terapéuticos o profilácticos para la leucemia según la presente invención se pueden sintetizar mediante las siguientes etapas:

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



(en la que los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente)

en una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede realizar mediante un procedimiento convencional usando una base (base inorgánica, tal como hidróxido de sodio; base orgánica, tal como trietilamina; o aminoácido básico, tal como lisina) o un ácido (ácido acético; ácido inorgánico, tal como ácido nítrico o ácido sulfúrico; ácido orgánico, tal como ácido acético o ácido maleico; ácido sulfónico orgánico, tal como ácido p-toluenosulfónico; aminoácido ácido, tal como ácido aspártico).

10 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden obtener convirtiendo el grupo carboxilo esterificado CO_2R^{16} de un compuesto de fórmula (VII):



[en la que R^{16} representa alquilo($\text{C}_1\text{--C}_5$) y el resto de los símbolos tiene el mismo significado según lo descrito anteriormente] en grupo carboxilo.

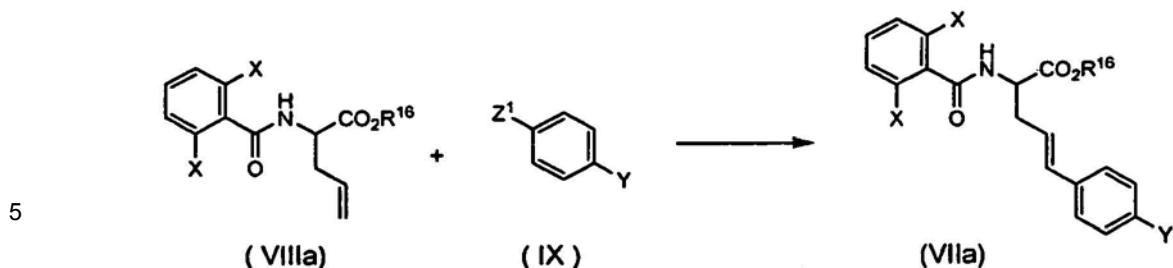
25 La conversión del grupo carboxilo esterificado CO_2R^{16} en grupo carboxilo se puede realizar mediante un procedimiento convencional, tal como la hidrólisis, usando una base (hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de bario) o un ácido (tal como ácido clorhídrico) o un tratamiento con un ácido (p. ej.: ácido trifluoroacético). La cantidad de base usada es habitualmente de 0,9 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 0,9 a 10,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VII). La cantidad de ácido usada es habitualmente de 1,0 equivalente con respecto al compuesto de fórmula (VII) hasta una cantidad en exceso usada como disolvente, preferiblemente de 1,0 a 100 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VII).

30 Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos, tales como DMF y DMSO; disolventes de éter, tales como dietiléter, THF y DME; disolventes alcohólicos, tales como metanol y etanol; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; agua; y mezclas de los mismos. Entre éstos, se usa preferiblemente DMF, THF, metanol, etanol o agua. Se cree que la temperatura de reacción es de -30°C a 200°C . En el caso de una hidrólisis en la que se usa una base, la temperatura de reacción es preferiblemente de -20°C a 60°C , más preferiblemente, de -10°C a 40°C . En el caso de una hidrólisis en la que se usa un ácido, la temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C a 180°C , más preferiblemente, de 0°C a 100°C . Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

35

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

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



[en el que Z^1 representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfoniloxilo, y el resto de los símbolos tiene el mismo significado descrito anteriormente].

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

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

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

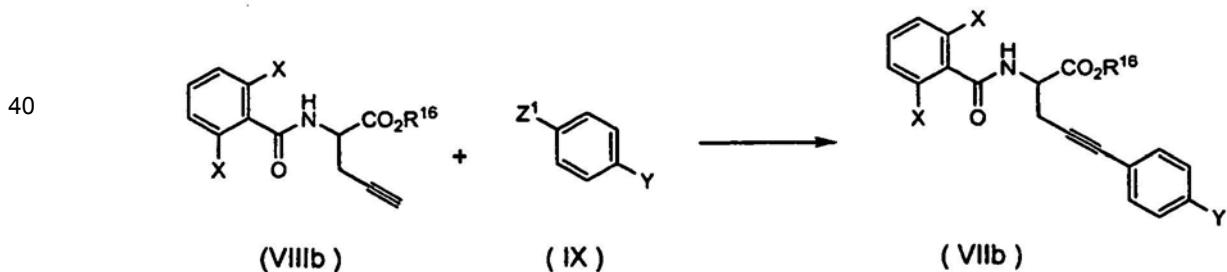
20 Los ejemplos de catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfin)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio, cloruro de paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio y dicloruro de bis(difenilfosfin)ferrocenopaladio. Entre estos, se usan preferiblemente el acetato de paladio, el tetraquis(trifenilfosfin)paladio o el bis(dibencilidenacetona)paladio. La cantidad usada de catalizador de paladio es de 0,001 a 1 equivalente, preferiblemente, de 0,01 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIa).

25 Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de sodio, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y n-butilamina. Entre estos, se usa preferiblemente el carbonato de potasio o el fosfato de potasio. La cantidad de base usada es de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 4 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIa).

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

35 Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos, tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes alcohólicos, tales como metanol y etanol; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; y agua. Entre éstos, se usa preferiblemente DMF, dioxano o agua. Se cree que la temperatura de reacción es de 0°C a 200°C, siendo preferiblemente de 40°C a 160°C, y más preferiblemente, de 60°C a 140°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 30 minutos y 30 horas.

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



45 [en el que los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente].

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

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

Los ejemplos de catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfin)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio, cloruro de paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio y dicloruro de bis(difenilfosfin)ferrocenopaladio. Entre éstos, se usan preferiblemente el tetraquis(trifenilfosfin)paladio o el dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio. La cantidad usada de catalizador de paladio es de 0,001 a 1 equivalente, preferiblemente, de 0,005 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIb).

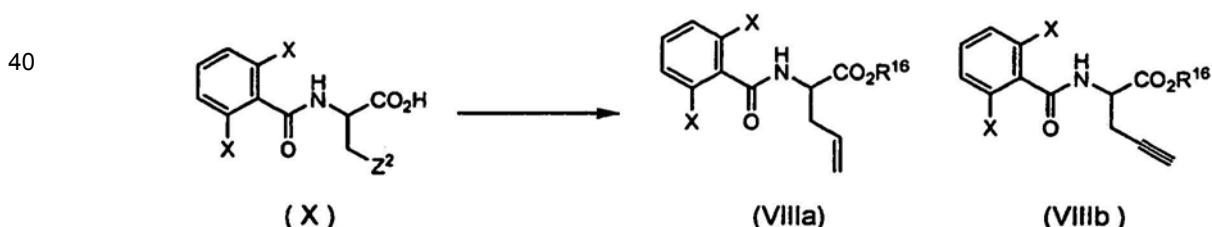
- 15 Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de sodio, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y n-butilamina. Entre éstos, se usa preferiblemente la dietilamina, la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

20 Los ejemplos de catalizador de cobre incluyen polvo de cobre, yoduro de cobre, bromuro de cobre, siendo el yoduro de cobre el que se usa preferiblemente. El catalizador de cobre se usa en una cantidad de 0,001 a 0,5 equivalentes, preferiblemente, de 0,01 a 0,4 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIb).

Los ejemplos de ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina, tetraquis(trifenil)fosfina, tributilfosfina, trietilfosfina, tri-terc-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-bifenilo, 2-(di-terc-butilfosfin)-1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfin)difenilo y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfin)xanteno. Lo preferible es no usar ligando de fosfina, o usar preferiblemente tris(2-metilfenil)fosfina o tetraquis(trifenil)fosfina. Cuando se usa el ligando de fosfina, su cantidad es de 0,001 a 0,5 equivalentes, preferiblemente, de 0,005 a 0,4 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIIIf).

Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos, tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes alcohólicos, tales como metanol y etanol; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes de amina orgánica, tales como dietilamina, trietilamina y diisopropilamina; y agua, así como mezclas de los mismos. Preferiblemente, se usa THF, dietilamina, diisopropilamina, trietilamina o una mezcla de los mismos. Se cree que la temperatura de reacción es de -40°C a 200°C, siendo preferiblemente de -20°C a 100°C, y más preferiblemente, de -10°C a 60°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

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



- 45 [en el que Z^2 representa $-CH=CH_2$ o $-C=CH$, y el resto de los símbolos tiene el mismo significado descrito anteriormente].

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

Procedimiento C:

Los compuestos se pueden sintetizar mediante la condensación de un compuesto de fórmula (X) con R16-OH (en la que R16 representa el mismo significado descrito anteriormente). La reacción de condensación se puede llevar a cabo en presencia de un agente de condensación, en presencia o en ausencia de una base, en un disolvente apropiado. Los ejemplos de agente de condensación incluyen diciclohexilcarbodiimida, reactivo BOP y EDC.

- 5 Preferiblemente, se usa EDC o reactivo BOP. En los casos en los que existe la base, los ejemplos de base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina. Preferiblemente, se usa trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina. La cantidad de $R^{16}-OH$ usada es de 1,0 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X). El agente de condensación se usa en una cantidad de 1,0 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 5,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X). La base se usa en una cantidad de 1,0 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 40 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X).

Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos, tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; y disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano, cloroformo, y 1,2-dicloroetano. Preferiblemente, se usa THF o diclorometano. Se cree que la temperatura de reacción es de -40°C a 100°C, siendo preferiblemente de 0°C a 60°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

Procedimiento D:

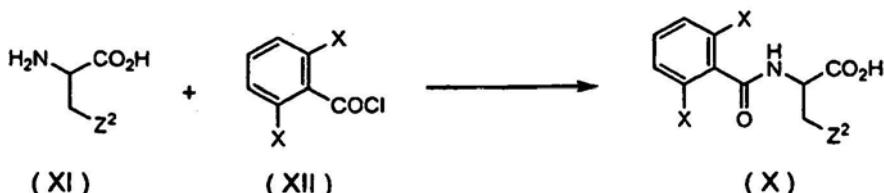
20 Los compuestos se pueden sintetizar mediante la condensación de un derivado reactivo de un compuesto de fórmula (X) con R16-OH (en la que R16 representa el mismo significado descrito anteriormente) en presencia de una base. Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto de fórmula (X) incluyen haluros de ácido (tales como cloruro de ácido). Los ejemplos de la base incluyen bases de aminas orgánicas, tales como trietilamina, piridina y diisopropiletilamina; y bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio. Preferiblemente, se usa trietilamina, piridina o diisopropiletilamina. La cantidad de R16-OH es de 1,0 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X). La base se usa en una cantidad de 1,0 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X).

30 Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos, tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; y disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y disolventes aromáticos, tales como benceno y tolueno. Preferiblemente, se usa diclorometano o THF. Se cree que la temperatura de reacción es de -10°C a 100°C, siendo preferiblemente de 0°C a 40°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 1 minuto y 30 horas.

35 Procedimiento F:

En los casos en los que R16 es metilo o etilo, los compuestos se pueden sintetizar mediante la adición de un compuesto de fórmula (X) a una mezcla de metanol o etanol y cloruro de tionilo. La cantidad de metanol o etanol usada es habitualmente de 1,0 equivalente con respecto al compuesto de fórmula (X) a una cantidad en exceso usada como disolvente, y preferiblemente de 10 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (X) a una cantidad en exceso usada como disolvente. La cantidad de cloruro de tionilo usada es habitualmente de 1 equivalente a una cantidad en exceso usada como disolvente. Se cree que la temperatura de reacción es de -50°C a 60°C, siendo preferiblemente de -20°C a 40°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 1 minuto y 60 horas.

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



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

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

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

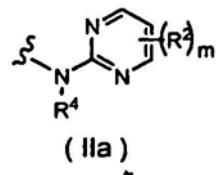
10 Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes bipolares apróticos, tales como DMF, DMSO y NMP; disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y agua, así como mezclas de los mismos. Preferiblemente, se usa diclorometano, THF, dioxano, agua o una mezcla de los mismos. Se cree que la temperatura de reacción es de -10°C a 100°C, siendo preferiblemente de 0°C a 40°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 1 minuto y 60 horas.

15

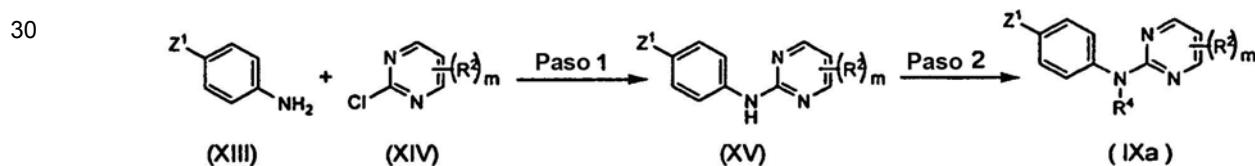
Los compuestos de fórmula (IX) se pueden sintetizar mediante el siguiente procedimiento (Procedimiento F o Procedimiento H) en función de la estructura de "Y" (Y tiene el mismo significado descrito anteriormente) de la fórmula (IX):

- ## 20 Procedimiento F:

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



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



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

- 35 Etapa 1:

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

40

45 Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno

5 y xileno; y disolventes bipolares apróticos, tales como DMF y DMSO. Preferiblemente, se usa DME o dioxano. Se cree que la temperatura de reacción es de 0°C a 160°C, siendo preferiblemente de 40°C a 100°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 1 hora y 30 horas.

Etapa 2:

10 Los compuestos de fórmula (IXa) se pueden sintetizar mediante la adición de una base a un compuesto de fórmula (XV) en un disolvente apropiado y la posterior adición de R^4-Z^1 (en la que los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) para realizar la condensación. El compuesto de R^4-Z^1 se usa en una cantidad de 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XV).

15 Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio; metales orgánicos, tales como butil-litio; y aminas orgánicas, tales como DBU, diisopropiletilamina y trietilamina. Preferiblemente, se usa hidruro de sodio. La base se usa en una cantidad de 1,0 a 50 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XV). Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos, tales como DMF y DMSO. Preferiblemente, se usa DMF o THF. Se cree que la temperatura de reacción es de -78°C a 160°C, siendo preferiblemente de -20°C a 40°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de 20 condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

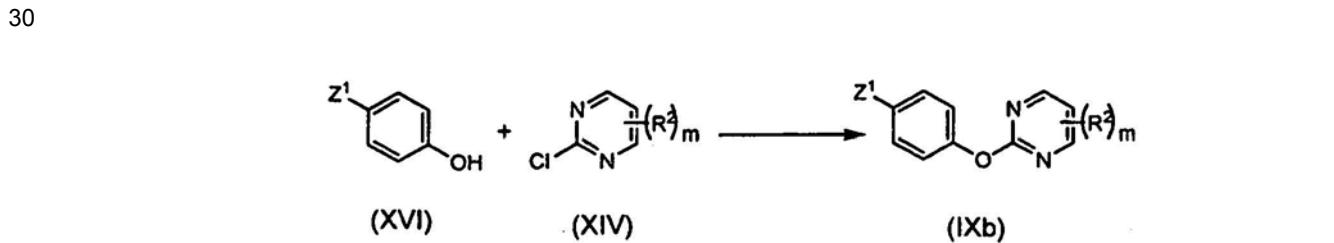
Procedimiento G:

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



(IIb)

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



35 [en el que los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente].

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

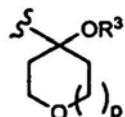
40 Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio; metales orgánicos, tales como butil-litio; y aminas orgánicas, tales como DBU, diisopropiletilamina y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

45 Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos, tales como DMF y DMSO. Preferiblemente, se usa DMF. Se cree que la

temperatura de reacción es de 0°C a 200°C, siendo preferiblemente de 20°C a 140°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 30 minutos y 30 horas.

5 Procedimiento H:

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

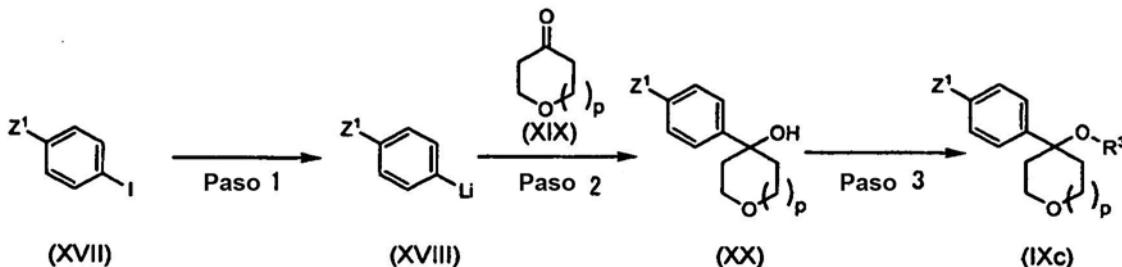


10

(IIIa)

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

15



20

[en el que los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente].

Etapas 1 y 2:

Se obtiene un compuesto de fórmula (XVIII) mediante la litiación de un compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente apropiado. Mediante la posterior reacción de este compuesto sin aislamiento con un compuesto de fórmula (XIX), se obtiene un compuesto de fórmula (XX). Los compuestos de fórmula (XVII) son materiales normalmente disponibles.

25

Los ejemplos de agente de litiación incluyen litio, n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio. Preferiblemente, se usa n-butil-litio. La cantidad de agente de litiación usada es de 1,0 a 4,0 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 2,2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XVII). Los compuestos de fórmula (XIX) son materiales normalmente disponibles. La cantidad del compuesto de fórmula (XIX) usada es de 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XVII).

30

Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes de éter, tales como éter, dioxano y THF, y preferiblemente, se usa THF. Se cree que la temperatura de reacción de la Etapa 1 es de -100°C a 0°C, siendo preferiblemente de -78°C a 0°C. Se cree que la temperatura de reacción de la Etapa 2 es de -100°C a 40°C, siendo preferiblemente de -78°C a 40°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y en la Etapa 1, habitualmente, lo apropiado es que sea de aproximadamente 5 minutos a 2 horas, mientras que en la Etapa 2, habitualmente, se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 5 minutos y 24 horas.

35

Etapa 3

Los compuestos de fórmula (IXc) se pueden sintetizar mediante la adición de una base a un compuesto de fórmula (XX) en un disolvente apropiado y la posterior adición de R³-Z¹ (en la que los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) para realizar la condensación. Los compuestos representados por R³-Z¹ son materiales normalmente disponibles. La cantidad de R³-Z¹ usada es de 1,0 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XX).

40

Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio; metales orgánicos, tales como butil-litio; y aminas orgánicas, tales como DBU, diisopropiletilamina y trietilamina. Preferiblemente, se usa hidruro de sodio. La cantidad de base usada es de 1,0 a 50 equivalentes, preferiblemente, de 1,0 a 20 equivalentes

con respecto al compuesto de fórmula (XX).

Los ejemplos de disolvente incluyen disolventes de éter, tales como THF, DME y dioxano; disolventes que contienen halógeno, tales como diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; y disolventes bipolares apróticos, tales como DMF y DMSO. Preferiblemente, se usa DMF o THF. Se cree

5 que la temperatura de reacción es de -78°C a 100°C, siendo preferiblemente de -20°C a 40°C. Es posible seleccionar apropiadamente la duración de la reacción en función de condiciones tales como la temperatura de reacción, y habitualmente se obtienen resultados satisfactorios seleccionando una duración de la reacción de entre aproximadamente 15 minutos y 30 horas.

10 El procesamiento y la purificación de cada etapa en la síntesis de los compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden llevar a cabo mediante un procedimiento habitual. Es decir, como procesamiento, se puede emplear una extracción por separación, una filtración o similar. Como purificación, se puede emplear cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, recristalización, reprecipitación, destilación o similar.

15 Los agentes terapéuticos o profilácticos para la leucemia según la presente invención tienen una estructura de glicina sustituida por un grupo alilo o un grupo propargilo, una subestructura representada por la fórmula (II) o (III), y la estructura de benzoilo 2,6-disustituido mostrada en la fórmula (I). Estos compuestos tienen una absorbibilidad oral y una estabilidad in vivo mejores que las reveladas en el documento WO99/26923 mencionado en el apartado de Antecedentes de la técnica, y presentan, por tanto, efectos terapéuticos o profilácticos sobre la leucemia.

20 Es posible confirmar la absorbibilidad oral y la estabilidad in vivo de los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención usando un índice de la biodisponibilidad (BD) y el aclaramiento del compuesto administrado a un animal, pero el procedimiento para la confirmación no se restringe a éste.

Los ejemplos de leucemia a tratar o prevenir en la presente invención incluyen leucemia mieloide y leucemia linfocítica. Como leucemia mieloide, se prefieren la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica y el síndrome mielodisplásico. Como leucemia linfocítica, se prefiere la leucemia linfocítica crónica.

25 El excelente efecto de los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención sobre la leucemia se puede evaluar en base al efecto de reducir la disminución de la tasa de supervivencia, disminución que es inducida por la transferencia de las células de la línea celular de leucemia procedente de un ratón noqueado con SPA-1 (gen 1 asociado con la proliferación inducida por señales) a un ratón con SCID (enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave) según el procedimiento descrito en la bibliografía "Cancer Cell., 4, 55-65 (2003)"; o en base al efecto de reducir el aumento del número de células cancerosas en la médula ósea o la sangre periférica. El SPA-1 es un gen de supresión tumoral implicado en la leucemia. Se sabe que los ratones noqueados con SPA-1 desarrollan síntomas similares a la leucemia mieloide humana, pues desarrollan leucemia mieloide crónica, muestran una conversión a leucemia mieloide aguda y desarrollan además el síndrome mielodisplásico que acompaña a la leucemia letal. También se ha publicado que los ratones noqueados con SPA-1 desarrollan anemia hemolítica y 30 leucemia linfocítica crónica de células B (Immunity, 24, 417-427(2006)), por tanto, los ratones noqueados con SPA-1 también desarrollan síntomas similares a la leucemia linfocítica crónica humana. Cuando se transfirieron las células de la línea celular de leucemia procedente del ratón noqueado con SPA-1 al ratón con SCID, se volvió a observar la leucemia letal que tuvo lugar en el ratón noqueado con SPA-1 descrito anteriormente. Por lo tanto, es posible investigar el efecto de los agentes terapéuticos o profilácticos contra la leucemia mieloide crónica, la leucemia mieloide aguda, el síndrome mielodisplásico y la leucemia linfocítica crónica usando el ratón. Sin embargo, el procedimiento de evaluación no se restringe a éste.

45 Los agentes terapéuticos o profilácticos según la presente invención reducen la disminución de la tasa de supervivencia provocada por la leucemia o reducen el aumento del número de células cancerosas en la médula ósea o la sangre periférica en modelos de animales y, por tanto, se pueden usar como un agente terapéutico o profiláctico para la leucemia. Los ejemplos específicos de leucemia incluyen leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico,

leucemia linfocítica crónica y leucemia mieloide crónica. Los ejemplos de leucemia mieloide aguda incluyen leucemia mieloide aguda mínimamente diferenciada, leucemia mieloide aguda sin maduración, leucemia mieloide aguda con maduración, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda y leucemia monocítica aguda. Los ejemplos de síndrome mielodisplásico incluyen anemia refractaria, anemia refractaria sideroblástica, anemia refractaria con exceso de blastos y leucemia mielomonocítica crónica. Los ejemplos de leucemia linfocítica crónica incluyen leucemia crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia de células vellosas, linfoma del manto, linfoma esplénico primario y linfoma folicular.

50 Los agentes terapéuticos o profilácticos según la presente invención también se pueden usar para mejorar los síntomas acompañados por la leucemia como, por ejemplo, fatiga, debilidad, anemia, enfermedad infecciosa, fiebre, sangrado, palidez, cefalea, vómitos, dolor de huesos, dolor de articulaciones, sensación de abdomen hinchado, dolor abdominal, pérdida de apetito, pérdida de peso, sudores nocturnos y sensibilidad esternal.

El efecto de los agentes terapéuticos o profilácticos según la presente invención sobre la leucemia se puede explicar mediante la inhibición de las funciones de los leucocitos (p. ej.: la adhesión y el crecimiento de células) y la inhibición de la producción de mediadores inflamatorios (p.ej.: citocinas y mediadores químicos) mediante leucocitos. Como leucocitos, se usan neutrófilos, monocitos, linfocitos, que proceden de sangre periférica, o líneas celulares establecidas de los mismos.

5 Para las evaluaciones de las funciones de los leucocitos y los mediadores inflamatorios, se usan los procedimientos descritos, por ejemplo, en "Current Protocols in Immunology" (John Wiley & Sons, Inc), pero los procedimientos de evaluación no se restringen a éstos.

Los agentes terapéuticos o profilácticos para la leucemia según la presente invención se pueden usar como un compuesto farmacéutico para mamíferos (p. ej.: ratón, rata, hámster, conejo, perro, mono, bovino, ovino, ser humano y similares).

10 Cuando el compuesto se usa clínicamente, el fármaco puede ser el compuesto libre o se puede mezclar apropiadamente una sal del mismo per se, o uno o varios aditivos, tales como un vehículo, estabilizador, conservante, agente de tamponamiento, solubilizador, emulsionante, diluyente y/o agente isotónico. Es posible producir el fármaco mediante un procedimiento convencional usando apropiadamente estos vehículos farmacéuticos.

15 15 Los ejemplos del modo de administración incluyen preparaciones orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; preparaciones parenterales, tales como inhalantes, soluciones para inyección, supositorios y líquidos; y preparaciones tópicas, tales como pomadas, cremas y parches. Además, también se incluyen preparaciones de liberación sostenida.

20 20 El agente terapéutico o profiláctico para la leucemia según la presente invención contiene, preferiblemente, el ingrediente eficaz anteriormente descrito en una cantidad del 0,001 al 90% en peso, más preferiblemente, del 0,01 al 70% en peso. Aunque es posible seleccionar la dosis en función de los síntomas, la edad, el peso corporal, el sexo, el procedimiento de administración y similares, en el caso de una solución para inyección, se puede administrar una dosis de 0,01 mg a 25 g, preferiblemente, de 0,1 mg a 10 g, y en el caso de una preparación oral, una dosis de 0,1 mg a 50 g, preferiblemente, de 1 mg a 20 g, en términos de ingrediente eficaz, respectivamente, a un adulto al día.

25 25 Aunque el período y el intervalo de dosificación del agente terapéutico o profiláctico para la leucemia según la presente invención puede ser modificado en función de diversas situaciones, se puede emplear un procedimiento de administración tal como una administración dividida, una administración diaria, una administración intermitente, una administración de dosis elevadas a corto plazo, una administración repetida o similar. Por ejemplo, en el caso de una administración oral, el agente puede ser administrado preferiblemente una vez o dividido en varias veces al día (especialmente en dos o tres veces al día). También se puede administrar el agente mediante una infusión intravenosa por goteo durante un largo tiempo.

30 Los ejemplos del vehículo o el diluyente farmacéuticamente aceptable incluyen aglutinantes (jarabes, gelatina, goma arábiga, sorbitol, cloruro de polinívilo, tragacant y similares), vehículos (sacarosa, lactosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol, glicina y similares), lubricantes (estearato de magnesio, polietilenglicol, talco, silice y similares).

35 35 El agente terapéutico o profiláctico para la leucemia según la presente invención se puede usar sólo o puede ser mezclado con o usado junto con otro u otros fármacos para la terapia o la profilaxis de la enfermedad, o para el alivio o la supresión de los síntomas, o para complementar o aumentar el efecto profiláctico o terapéutico, o para disminuir la dosis. Además, el agente terapéutico o profiláctico también se puede usar en combinación con el trasplante de médula ósea, el trasplante de células troncales y/o la radioterapia.

40 40 Los ejemplos de los fármacos que se pueden usar conjuntamente incluyen agentes de alquilación (ciclofosfamida, busulfán, clorambucil, ranimustina y similares), antimetabolitos (citarabina, enocitabina, cladribina, fludarabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, tioguanina, hidroxicarbamida, pentostatina, azacitidina y similares), antibióticos de antraciclina (daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, aclarubicina, mitoxantrono y similares), alcaloides vegetales (vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, amsacrina y similares), esteroides (prednisolona, dexametasona y similares), agentes biológicos (interferones, alemtuzumab, rituximab y similares), inhibidores de dianas moleculares (imatinib, gemtuzumab ozogamicin, CEP701, CT53518, R115777, ácido retinoico todo trans, trióxido de arsénico, azacitidina, decitabina y similares), así como L-asparaginasa, tamibaroteno, ácido arsenioso, hidroxiurea, ciclosporina A, vitamina K, vitamina D, vitamina B y similares.

Ejemplos

50 50 Ahora, se describirá la presente invención más detalladamente mediante ejemplos de la misma. Las abreviaturas usadas en la presente memoria significan los siguientes compuestos. Abreviaturas:

THF: tetrahidrofurano

DMF: dimetilformamida

Boc: terc–butoxicarbonilo

DMF: dimetilformamida

NMP: N–metilpirrolidona

DME: dimetoxietano

5 DMSO: dimetilsulfóxido

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

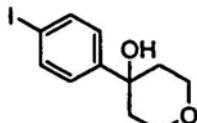
EDC: clorhidrato de 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida

DBU: 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undeca–7–eno

HOBT: 1–hidroxibenzotriazol

10 **Ejemplo de referencia 1**

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

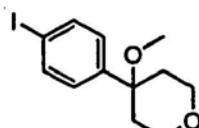


15

Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de n–butil–litio (2,59M, en hexano) (8,76 ml) en gotas a una solución de 1,4–diyodobenceno (7,49 g) en THF anhídrico (50 ml) a –78°C, y se agitó la mezcla resultante a –78°C durante 30 minutos. A esto se añadió Tetrahidro–4H–piran–4–ona (2,09 ml) en gotas y se agitó la mezcla resultante a –78°C durante 1,5 horas. Tras agitar la mezcla durante otras 3 horas a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo en disolvente mixto de ciclohexano/acetato de etilo para obtener tetrahidro–4–(4–yodofenil)–2H–piran–4–ol (4,12 g).

Ejemplo de referencia 2

25 Tetrahidro–4–(4–yodofenil)–4–metoxi–2H–pirano



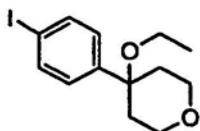
30 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de tetrahidro–4–(4–yodofenil)–2H–piran–4–ol (2,99 g) en DMF anhídrico (10 ml) en gotas a una suspensión de hidruro de sodio (60% en peso) (432 mg) en DMF anhídrico (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,92 ml) en gotas a la solución de reacción y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8,5 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las 35 capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener tetrahidro–4–(4–yodofenil)–4–metoxi–2H–pirano (2,87 g). RMN (H1, CDCl3): δ1,90–2,02 (4H, m), 2,97 (3H, s), 3,80–3,88 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz).

40

Ejemplo de referencia 3

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

5

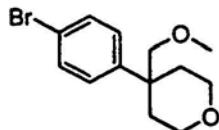


De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 2, se hicieron reaccionar tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-pirano-4-ol (302 mg) y yodoetano (0,119 ml) para obtener 4-ethoxi-tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-pirano (269 mg).

Ejemplo de referencia 4

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

15



(1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (60% en peso) (240 mg) a una solución de metiléster de ácido 2-(4-bromofenil)acético (916 mg) en DMF anhídrico (20 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos.

20 A la solución de reacción, se añadió bis(2-bromoetil)éter (0,70 ml) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. A esto, se añadió hidruro de sodio (60% en peso) (240 mg) y se siguió agitando la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener metiléster de ácido 4-(4-bromofenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (472 mg).

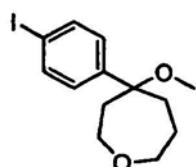
30 (2) Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de metiléster de ácido 4-(4-bromofenil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (472 mg) obtenido en (1) en THF anhídrico (8,7 ml) a una solución 1,0M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (8,7 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos. Tras añadir metanol (2,1 ml) a la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N (8,7 ml) a la misma y se extrajo la mezcla resultante 4 veces con dietileter. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado hasta obtener (4-(4-bromofenil)-tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (405 mg).

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

Ejemplo de referencia 5

4-(4-Yodofenil)-4-metoxioxepano

5



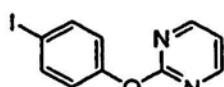
(1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de n-butil-litio (1,50M, en hexano) (0,5 ml) en gotas a una solución de 1,4-diyodobenceno (250 mg) en THF anhídrico (3 ml) a -78°C, y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió oxepan-4-ona (151 mg) y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 1 hora. A esto, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 4-(4-yodofenil)oxepan-4-ol (89 mg).

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

Ejemplo de referencia 6

2-(4-Yodofenoxy)pirimidina

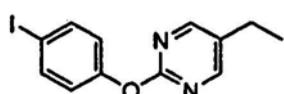
30



Bajo una atmósfera de argón, se añadió carbonato de potasio (207 mg) a una solución de 4-yodofenol (220 mg) y 2-cloropirimidina (114 mg) en DMF (1 ml), y se agitó la mezcla resultante a 120°C durante 3 horas. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió salmuera saturada a la misma, tras lo que se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 2-(4-yodofenoxy)pirimidina (288 mg). NMR (H_1 , CDCl_3): δ 6,97–7,00 (2H, m), 7,06 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,73–7,75 (2H, m), 8,57 (2H, d, J = 4,6 Hz).

Ejemplo de referencia 7

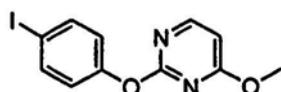
40 2-(4-Yodofenoxy)-5-ethylpirimidina



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

Ejemplo de referencia 8

5 2-(4-Yodofenoxi)-4-metoxipirimidina

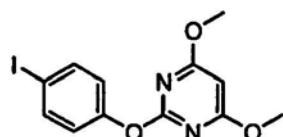


10 Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (108 mg) a una solución de 4-yodofenol (220 mg) y 2-cloro-4-metoxipirimidina (168 mg) en DMF anhídrico (10 ml), y se agitó la mezcla resultante a 125°C durante 9 horas. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió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

15

Ejemplo de referencia 9

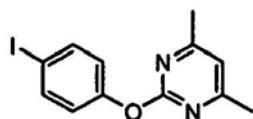
2-(4-Yodofenoxi)-4,6-dimetoxipirimidina



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

Ejemplo de referencia 10

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



30 (1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió oxicloruro fosforoso (2 ml) a 4,6-dimethyl-2-hidroxipirimidina (400 mg) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora mientras se calentaba la mezcla a reflujo. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió la solución enfriada en pequeñas porciones a agua. Tras añadir hidrogenocarbonato de sodio en pequeñas porciones a la mezcla resultante para neutralizarla, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado hasta obtener 2-cloro-4,6-dimethylpyrimidina (350 mg).

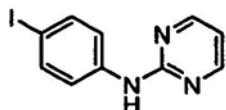
35

40 (2) De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8, se hicieron reaccionar 4-yodofenol (223 mg) y 2-cloro-4,6-dimethylpyrimidina (157 mg) usando hidruro de sodio para obtener 2-(4-yodofenoxi)-4,6-dimethylpyrimidina (226 mg).

Ejemplo de referencia 11

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

5



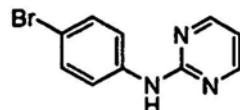
Bajo una atmósfera de argón, se añadieron 2-cloropirimidina (16,5 g) y ácido acético (11,7 ml) a una solución de 4-yodoanilina (30 g) en dioxano (500 ml), y se agitó la mezcla resultante durante 13 horas mientras se calentaba la mezcla a reflujo. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura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

Se recristalizó el producto en disolvente mixto de diclorometano/hexano para obtener N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (22,27 g). RMN (H_1 , CDCl_3): δ 6,73 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,18 (1H, s.a.), 7,40–7,42 (2H, m), 7,59–7,61 (2H, m), 8,41 (2H, d, J = 4,6 Hz).

Ejemplo de referencia 12

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

20

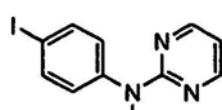


Bajo una atmósfera de argón, se añadieron 2-cloropirimidina (2,68 g) y ácido acético (1,97 ml) a una solución de 4-bromoanilina (4,03 g) en dioxano (200 ml), y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas mientras se calentaba la mezcla a reflujo. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio en pequeñas porciones a la solución de reacción para neutralizarla y se concentró la mezcla resultante. Se añadió acetato de etilo (500 ml) al residuo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos tras lo que se extrajo la materia insoluble mediante filtración. Se lavó el filtrado con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo en acetato de etilo para obtener N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (3,02 g).

Ejemplo de referencia 13

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

35

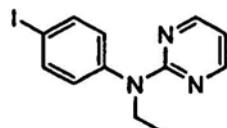


Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (1,47 g) en DMF anhídrico (10 ml) en gotas a una suspensión de hidruro de sodio (218 mg) en DMF anhídrico (8 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,37 ml) en gotas a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante otra hora. A esto, se añadió agua y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo en hexano para obtener N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1,38 g). RMN (H_1 , CDCl_3): δ 3,49 (3H, s), 6,58 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,07–7,09 (2H, m), 7,67–7,69 (2H, m), 8,32 (2H, d, J = 4,6 Hz).

Ejemplo de referencia 14

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

5

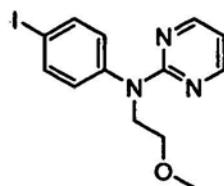


Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (255 mg) en DMF anhídrico (1 ml) en gotas a una suspensión de hidruro de sodio (40 mg) en DMF anhídrico (1 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió yoduro de etilo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

Ejemplo de referencia 15

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

20

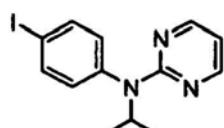


Bajo una atmósfera de argón, se añadieron 2-bromoetilmetyléter (0,14 ml) e hidruro de sodio (48 mg) a una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (300 mg) en DMF anhídrico (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera saturada a la solución de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

Ejemplo de referencia 16

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

35



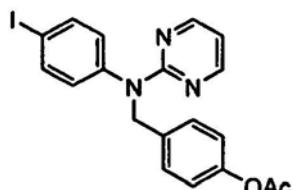
Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (8,00 g) en DMF anhídrico (50 ml) en gotas a una suspensión de hidruro de sodio (1,08 mg) en DMF anhídrico (200 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se añadió 2-yodopropano (4,03 ml) a la solución de reacción y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hidruro de sodio (1,08 g) a la solución de reacción y después se añadió 2-yodopropano (4,03 ml) en gotas a la misma, tras lo que se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 4 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo = 50/1). Se recristalizó el sólido obtenido en hexano para obtener N-(4-

5 yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina (7,06 g). NMR (H_1 , CDCl_3): δ 1,14 (3H, s), 1,16 (3H, s), 5,12–5,19 (1H, m), 6,52 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,88–6,92 (2H, m), 7,74–7,77 (2H, m), 8,29 (2H, d, J = 4,6 Hz).

Ejemplo de referencia 17

10 (4-Acetoxibencil)-(4-yodofenil)pirimidin-2-ilamina

15



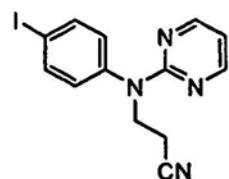
20

Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (68 mg) en DMF anhídrico (1,0 ml) en gotas a una solución de hidruro de sodio (16 mg) en DMF anhídrico (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución de cloruro de 4-acetoxibencilo (0,04 ml) en DMF anhídrico (0,5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para obtener (4-acetoxibencil)-(4-yodofenil)pirimidin-2-ilamina (67 mg). RMN (H_1 , CDCl_3): δ 2,28 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,63 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,98–7,02 (4H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,64–7,67 (2H, m), 8,34 (2H, d, J = 4,6 Hz).

Ejemplo de referencia 18

25 3-(N-(4-Yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo

30



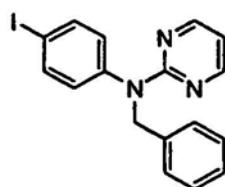
35

Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (100 mg) en DMF anhídrico (1,0 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (16 mg) en DMF anhídrico (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución de 3-bromopropionitrilo (0,04 ml) en DMF anhídrico (0,5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/cloroformo = 1/10) para obtener 3-(N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (94 mg). RMN (H_1 , CDCl_3): δ 2,82 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,24 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,68 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,06–7,10 (2H, m), 7,74–7,78 (2H, m), 8,35 (2H, d, J = 4,9 Hz).

Ejemplo de referencia 19

40

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

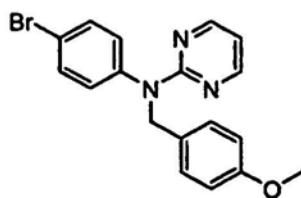


Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (75 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (16 mg) en DMF anhídrico (3 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se añadió bromuro de bencilo (0,039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

10 **Ejemplo de referencia 20**

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

15

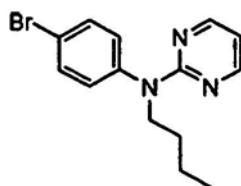


Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (75 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (16 mg) en DMF anhídrico (3 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se añadió cloruro de 4-metoxibencilo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

20 **Ejemplo de referencia 21**

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

30

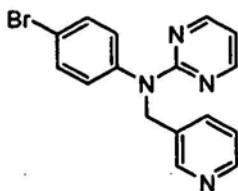


Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (160 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (33 mg) en DMF anhídrico (3 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se añadió yoduro de n-butilo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

40 **Ejemplo de referencia 22**

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

45



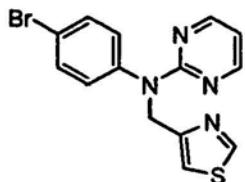
5

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

Ejemplo de referencia 23

N-(4-Bromofenil)-N-((tiazol-4-yl)methyl)pirimidin-2-amina

20

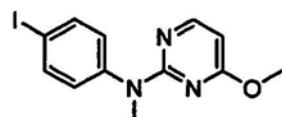


Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (200 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (48 mg) en DMF anhídrico (8 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se añadió cloruro de cloruro de tiazolmetilo (816 mg) y trietilamina (1,00 ml) a la misma, tras lo que se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3) para obtener N-(4-bromofenil)-N-((tiazol-4-yl)methyl)pirimidin-2-amina (190 mg).

Ejemplo de referencia 24

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

35

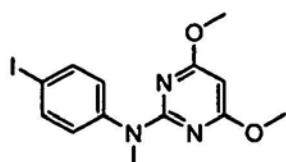


(1) Bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (100 mg) a una solución de 4-yodoanilina (220 mg) y 2-cloro-4-metoxipirimidina (145 mg) en DMF anhídrico (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a 125°C durante 21 horas. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió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

5 (2) Bajo una atmósfera de argón, se añadió N-(4-yodofenil)-4-metoxipirimidin-2-amina (46 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (11 mg) en DMF anhídrico (5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,0096 ml) en gotas a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 23 horas. A esto, se añadió agua y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener N-(4-yodofenil)-4-metoxi-N-metilpirimidin-2-amina (46 mg).

Ejemplo de referencia 25

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



15

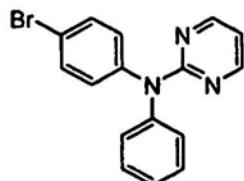
(1) De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 24-(1), se hicieron reaccionar 4-yodoanilina (220 mg) y 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (200 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(4-yodofenil)-4,6-dimetoxipirimidin-2-amina (141 mg).

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

Ejemplo de referencia 26

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

25

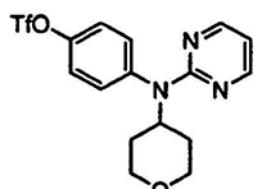


30 Bajo una atmósfera de argón, se agitó una suspensión de N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (250 mg), yoduro de cobre (1,9 mg), trans-1,2-ciclohexanodiamina (0,015 ml) y terc-butóxido de sodio (144 mg) en dioxano (1 ml) a 110°C durante 22 horas en un tubo de ensayo resistente a la presión. Se filtró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

Ejemplo de referencia 27

35 4-[Pirimidin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amino]feniléster de ácido trifluorometanosulfónico

40



(1) Se añadió ácido acético (0,856 ml) a una solución de p-anisidina (1,23 g) y 2-cloropirimidina (1,72 g) en dioxano (20 ml), y se agitó la mezcla resultante durante una noche mientras se calentaba la mezcla a reflujo. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N a la misma

y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con cloroformo, tras lo que se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se volvió a precipitar el residuo en disolvente mixto de cloroformo/hexano para obtener N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (1,39 g).

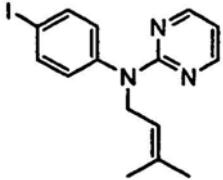
5 (2) Bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (3,82 g) a una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (2,00 g) en piridina (50 ml) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Tras añadir ácido clorhídrico 1N a la misma, se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/6) para obtener tetrahidro-2H-piran-4-il-4-metilbencenosulfonato (2,92 g).

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

15 (4) Se calentó una mezcla de N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina (342 mg) y clorhidrato de piridina (2,00 g) hasta 170°C y se agitó durante 1 hora. Se añadió además clorhidrato de piridina (1,00 g) a la solución de reacción y se agitó la mezcla resultante a 170°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió salmuera saturada a la misma, tras lo que se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (514 mg) a una suspensión del residuo obtenido y carbonato de potasio (498 mg) en THF (15 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante 3 veces con acetato de etilo, tras lo que se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para obtener 4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amino]feniléster de ácido trifluorometanosulfónico (228 mg). RMN (H1, CDCl₃): δ 1,52–1,61 (2H, m), 1,83–1,87 (2H, m), 3,57 (2H, dt, J = 12,0, 1,6 Hz), 4,00 (2H, dd, J = 11,6; 4,8 Hz), 4,97–5,03 (1H, m), 6,59 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,19–7,23 (2H, m), 7,34–7,37 (2H, m), 8,29 (2H, d, J = 4,8 Hz).

Ejemplo de referencia 28

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

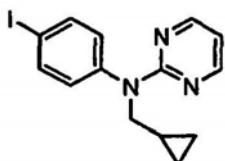
40 

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

Ejemplo de referencia 29

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

5

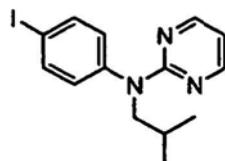


De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (150 mg) y bromuro de ciclopropilmetilo (82 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(ciclopropilmetil)-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (162 mg).

Ejemplo de referencia 30

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

15

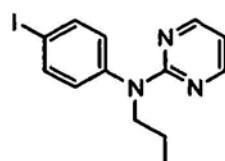


De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (150 mg) y bromuro de isobutilo (83 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(4-yodofenil)-N-isobutylpirimidin-2-amina (167 mg).

Ejemplo de referencia 31

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

25

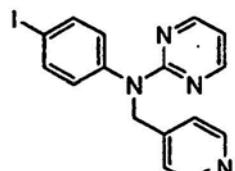


De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, se hicieron reaccionar N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (300 mg) y bromuro de propilo (0,11 mg) en presencia de hidruro de sodio para obtener N-(4-yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina (348 mg).

Ejemplo de referencia 32

N-(4-Yodofenil)-N-((piridin-4-il)metil)pirin

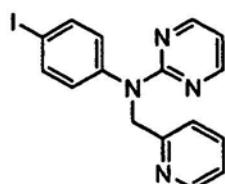
35



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

Ejemplo de referencia 33

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

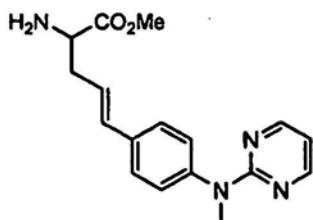


10

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

15 **Ejemplo de referencia 34**

Metiléster de ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



20

(1) Se disolvió alilglicina (1,82 g) en solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (60 ml), y se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (4,15 g) a la misma, tras lo que se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 11 horas. Se añadió más bicarbonato de di-terc-butilo (4,15 g) a la solución de reacción, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Tras añadir agua a la solución de reacción, y lavarla con éter, se acidificó la solución con ácido clorhídrico 3N. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo en disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener N-Boc-alilglicina (3,09 g).

25 (2) Se añadió trimetilsilildiazometano (2N, en hexano) (12 ml) en gotas a una solución de N-Boc-alilglicina (3,09 g) en mezcla (2/1) de diclorometano/metanol (30 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras concentrar la solución de reacción, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 20/1→10/1) para obtener metiléster de N-Boc-alilglicina (3,11 g). RMN (H , CDCl_3): δ 2,43–2,55 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,34–4,39 (1H, m.a.), 5,02 (1H, s.a.), 5,09–5,13 (2H, m), 5,62–35 5,72 (1H, m).

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

40 (4) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de metiléster de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (976 mg) en diclorometano (20 ml), y se agitó la mezcla resultante a

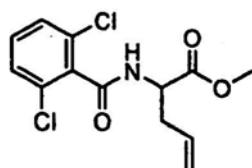
temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se añadió hidrogenocarbonato de sodio a la misma en pequeñas porciones para neutralizarla, tras lo que se extrajo la solución resultante dos veces con cloroformo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro.

5 Tras eliminar el sulfato de sodio anhidro mediante filtración, se concentró el filtrado hasta la sequedad para obtener metiléster de ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (599 mg). RMN (H_1 , CDCl_3): δ 2,58–2,64 (2H, m.a.), 3,48–3,58 (1H, m.a.), 3,52 (3H, s), 3,75 (3H, s), 6,07–6,14 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,57 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,34 (2H, d, J = 4,6 Hz).

Ejemplo de referencia 35

Metil-éster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico

10



15

(1) Se disolvió alilglicina (10,11 g) en un disolvente mixto de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (176 ml) dioxano (175 ml), y se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (15,10 ml) en gotas a la misma, tras lo que se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 horas. Tras concentrar la solución de reacción para eliminar el dioxano, se añadió agua (150 ml) a la misma y se lavó la solución resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiendo ácido clorhídrico 3N en pequeñas porciones a la misma, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar el sulfato de sodio anhidro mediante filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo en disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (23,48 g).

20

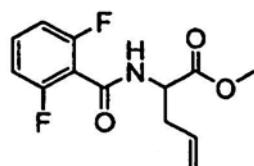
(2) Bajo una atmósfera de argón, se enfrió una solución de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (23,48 g) en metanol (250 ml) hasta 0°C. Se añadió cloruro de tionilo (10,70 ml) en gotas a la solución manteniendo la temperatura de reacción a no más de 10°C, y después se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y luego hidrogenocarbonato de sodio a la misma en pequeñas porciones para neutralizarla. Tras concentrar la solución de reacción para eliminar el metanol, se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar el sulfato de sodio anhidro mediante filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo en disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (21,70 g). RMN (H_1 , CDCl_3): δ 2,55–2,61 (1H, m), 2,68–2,75 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,88 (1H, td, J = 7,8; 5,4 Hz), 5,06–5,13 (2H, m), 5,64–5,74 (1H, m), 6,33 (1H, d.a., J = 7,1 Hz), 7,17–7,26 (3H, m).

30

Ejemplo de referencia 36

Metil-éster de ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico

40



(1) De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35–(1), se hicieron reaccionar alilglicina (285 mg) con cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,374 mg) para obtener ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (471 mg).

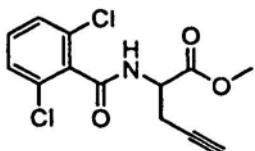
45

(2) De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35–(2), se hizo reaccionar cloruro de tionilo (0,242 ml) con una solución de ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (471 mg) en metanol (20 ml) para obtener metiléster de ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (430 mg).

Ejemplo de referencia 37

Metil-éster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico

5

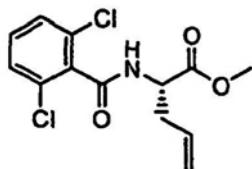


- 10 (1) Se disolvió propargilglicina (5,00 g) en un disolvente mixto de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (100 ml) y dioxano (100 ml), y se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (9,45 ml) en gotas a la misma a 0°C, tras lo que se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la solución de reacción y se lavó la solución con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiendo ácido clorhídrico 3N en pequeñas porciones a la misma y se extrajo con acetato de etilo, y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado hasta la sequedad para obtener ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico.
- 15 (2) Bajo una atmósfera de argón, se enfrió una solución de cloruro de tionilo (5,25 ml) en metanol absoluto (200 ml) hasta 0°C. A la solución, se añadió una solución de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico obtenida en (1) en metanol (50 ml) en gotas, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se añadió un disolvente mixto de acetato de etilo/éter (1/1) (300 ml) al residuo y se eliminó la materia insoluble mediante filtración. Se concentró el filtrado y se recristalizó el residuo dos veces en disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-inoico (9,61 g).

Ejemplo de referencia 38

Metil-éster de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico

30



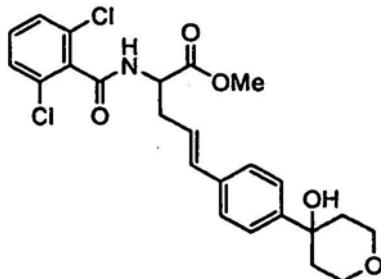
- 35 (1) En un disolvente mixto de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (27,4 ml) y THF (55 ml), se disolvió L-aliglicina (5,22 g) y se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (7,79 ml) en gotas a la misma, tras lo que se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras concentrar la solución de reacción para eliminar el metanol, se añadió agua (100 ml) a la misma y se lavó la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiendo ácido clorhídrico 3N en pequeñas porciones a la misma y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo en disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,65 g). RMN (H1, CDCl3): δ 2,66–2,73 (1H, m), 2,80–2,86 (1H, m), 4,99 (1H, td, J = 7,6; 5,6 Hz), 5,18–5,25 (2H, m), 5,76–5,86 (1H, m), 6,39 (1H, d.a., J = 7,6 Hz), 7,25–7,34 (3H, m).
- 40 (2) Bajo una atmósfera de argón, se enfrió una solución de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,46 g) en metanol (120 ml) hasta 0°C. Se añadió cloruro de tionilo (5,22 ml) en gotas a la solución manteniendo la temperatura de reacción a no más de 10°C, y después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente

durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se añadió hidrogenocarbonato de sodio a la misma en pequeñas porciones para neutralizarla. Tras concentrar la solución de reacción para eliminar el metanol, se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se recristalizó el residuo en disolvente mixto de hexano/acetato de etilo para obtener metiléster de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (11,68 g). RMN (H_1 , CDCl_3): δ 2,62–2,69 (1H, m), 2,76–2,83 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,96 (1H, td, J = 7,8; 5,4 Hz), 5,14–5,21 (2H, m), 5,72–5,82 (1H, m), 6,42 (1H, d.a., J = 6,8 Hz), 7,25–7,34 (3H, m).

Ejemplo 1

- 10 Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico

15



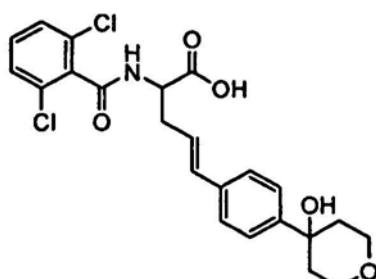
20 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (4,7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (6,1 mg) a una suspensión de metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (60,4 mg), tetrahidro-4-(4-yodofenil)-2H-piran-4-ol (60,8 mg) y carbonato de potasio (41,5 mg) en DMF (4 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 6 horas. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la misma y se lavó la solución 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, tras lo que se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado.

25 Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → 1/4) y después mediante cromatografía de capa fina (gel de sílice, disolvente de revelado: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (56 mg).

Ejemplo 2

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

35

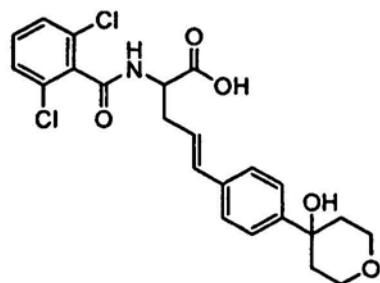


40 A una solución de metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (56 mg) en THF (1,76 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N (1,76 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras lavar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

45 **Ejemplo 3**

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

5

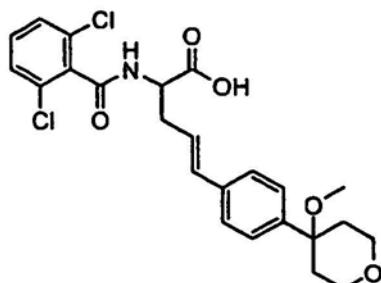


- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (2,11 g) con tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-pirano (2,22 g) en presencia de carbonato de potasio (1,45 g), acetato de paladio (81,7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (106,2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

Ejemplo 4

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

20



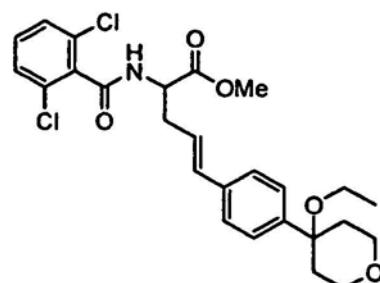
25

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

Ejemplo 5

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

35



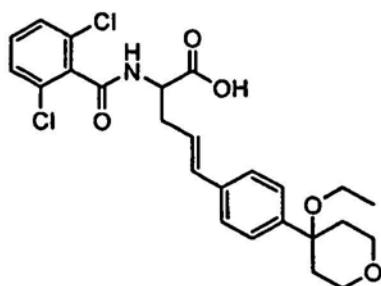
De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-

enoico (60,4 mg) con tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-etoxy-2H-pirano (66,4 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (68,9 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1 → ciclohexano/acetato de etilo = 4/1).

5 **Ejemplo 6**

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

10

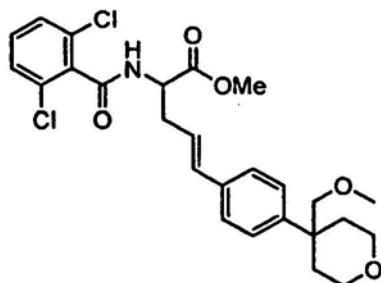


15 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (68,9 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-etoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (59,8 mg).

Ejemplo 7

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

25

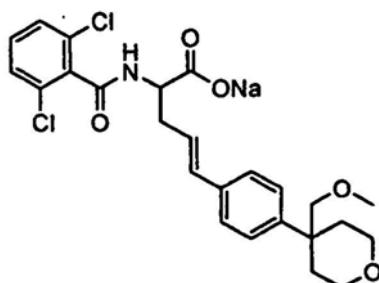


30 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (78 mg) con tetrahidro-4-(4-bromofenil)-4-(metoximetil)-2H-pirano (88 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(tetrahidro-4-(metoximetil)-2H-piran-4-il)fenil]pent-4-enoico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

Ejemplo 8

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

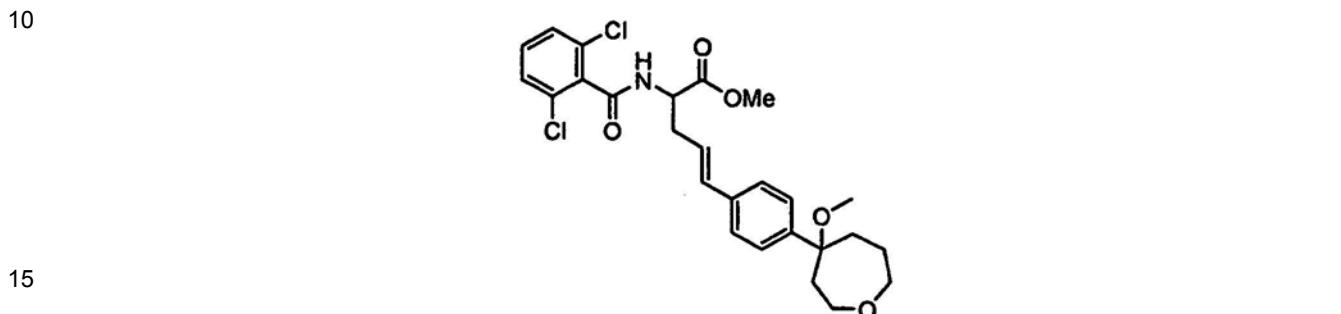
40



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

Ejemplo 9

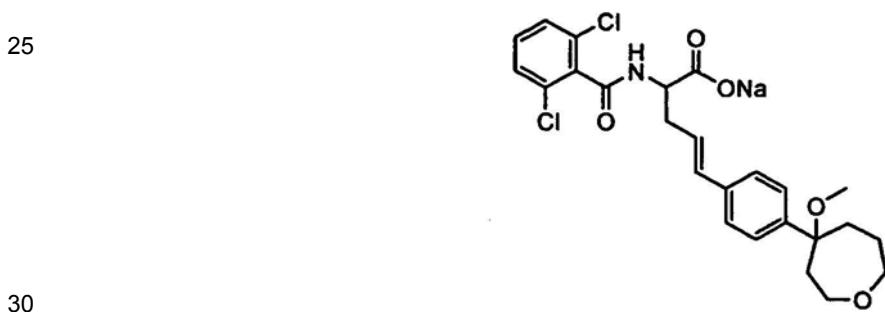
Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico



20 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (46 mg) con 4-(4-yodofenil)-4-metoxioxepano (60 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico (66 mg). Para la purificación, se usó una 25 cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1).

Ejemplo 10

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

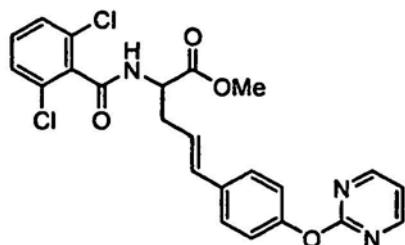


De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico (57 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxioxepan-4-il)fenil]pent-4-enoico (18 mg).

35 **Ejemplo 11**

Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxy)fenil]pent-4-enoico

5

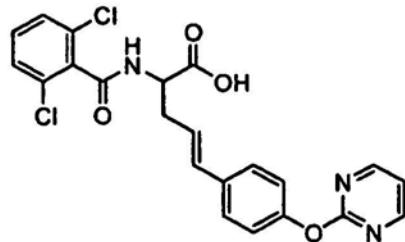


- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (54,4 mg) con 2-(4-yodofenoxy)pirimidina (59,2 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (53,0 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía de capa fina (gel de sílice, disolvente revelador: ciclohexano/acetato de etilo = 10/1).

Ejemplo 12

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

20

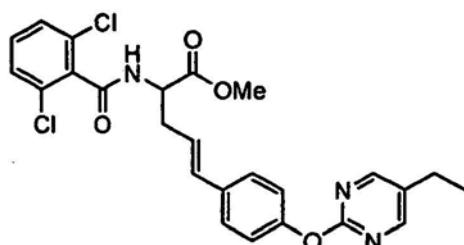


- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (97,2 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (77,5 mg).

Ejemplo 13

Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-ethylpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico

30

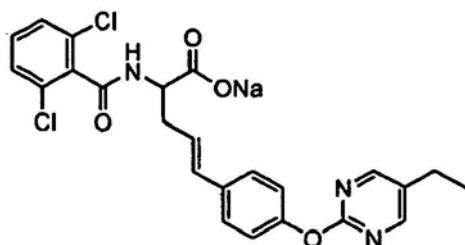


- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (50,0 mg) con 2-(4-yodofenoxy)-5-ethylpirimidina (54,1 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-ethylpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (62,2 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía en columna (cloroformo) y una cromatografía de capa fina (ciclohexano/acetato de etilo = 1/2).

Ejemplo 14

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

5



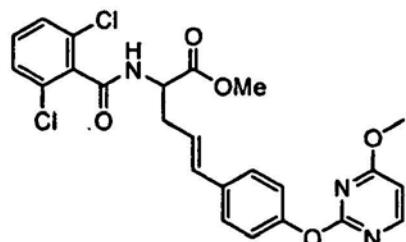
- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-ethylpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (62,2 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(5-ethylpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (45,1 mg).

Ejemplo 15

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

15

20



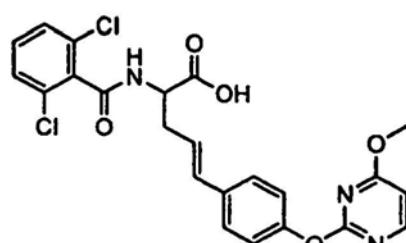
- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (60 mg) con 2-(4-yodofenoxi)-4-metoxipirimidina (78 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (32 mg).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

Ejemplo 16

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

30

35

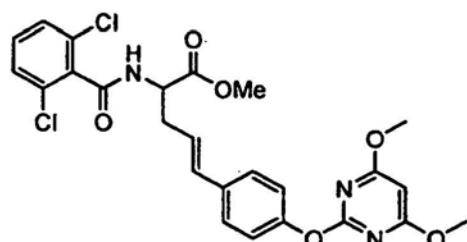


- De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (30 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (28 mg).

Ejemplo 17

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

5



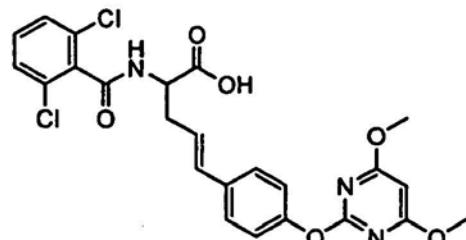
10

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (30 mg) con 2-(4-yodofenoxy)-4,6-dimetoxipirimidina (40 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (30 mg). Para la purificación, se usó una 15 cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1).

Ejemplo 18

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

20



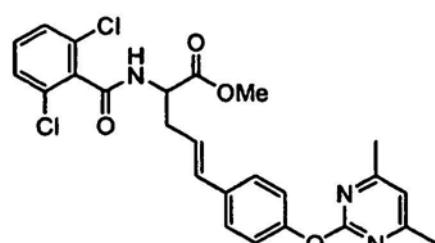
25

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

Ejemplo 19

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

30



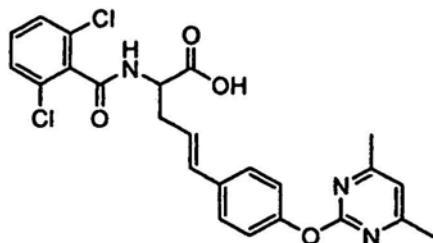
35

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (47 mg) con 2-(4-yodofenoxy)-4,6-dimetilpirimidina (56 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-

diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (44 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1).

Ejemplo 20

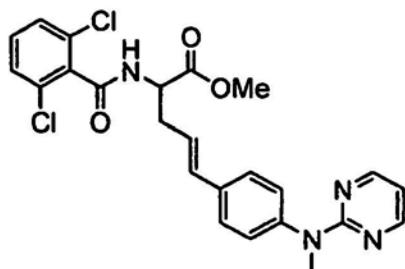
- 5 Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico



15 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (44 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico (36 mg).

Ejemplo 21

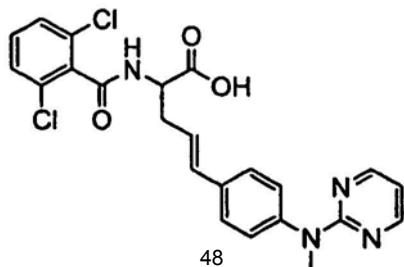
Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



25 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (170,8 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (222,2 mg) a una suspensión de metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (2,20 mg), N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (2,27 g) y carbonato de potasio (1,51 g) en DMF (20 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 3 horas. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la misma y se lavó la mezcla resultante dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, tras lo que se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 1/1 → cloroformo). Se volvió a purificar el producto purificado en crudo obtenido mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1 → 2/1) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (2,38 g).

35 **Ejemplo 22**

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

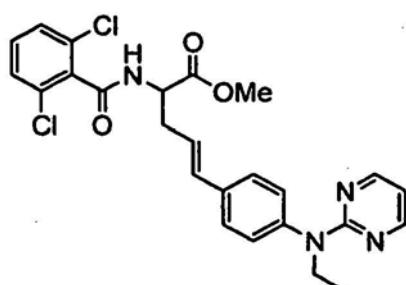


- 5 A una solución de metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (2,38 g) en THF (20 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5N (14,7 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (120 ml) a la solución de reacción y se lavó la solución resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiendo ácido clorhídrico 1N a la misma y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado hasta la sequedad para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (2,06 g).
- 10

Ejemplo 23

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

15



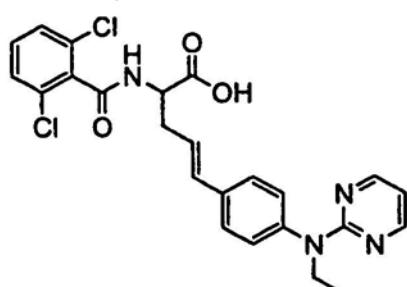
20

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (214 mg) con N-(4-yodofenil)-N-etylpirimidin-2-amino (254 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etilpirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (258 mg). Para la purificación, se usó una 25 chromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1 → hexano/acetato de etilo = 2/1 → hexano/acetato de etilo = 1/2).

Ejemplo 24

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

30



35

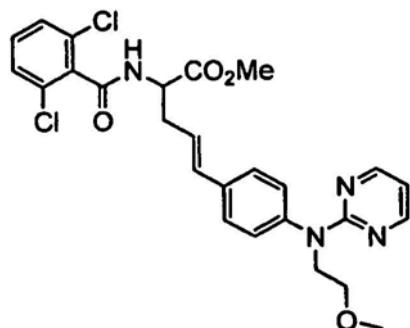
De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (258 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(etil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (206 mg).

40

Ejemplo 25

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

5



10

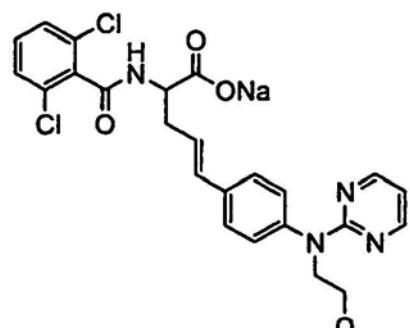
De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (89 mg) con N-(4-yodofenil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina (116 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico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

15

Ejemplo 26

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

20



25

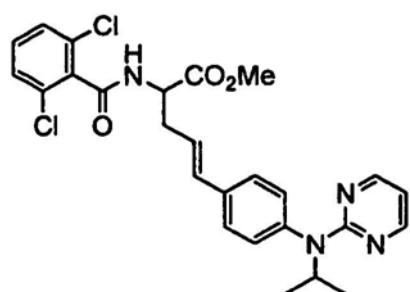
De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (117 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((2-metoxietil)pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (96 mg).

30

Ejemplo 27

Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropyl-pirimidin-2-ylamino)phenyl]pent-4-enoico

35

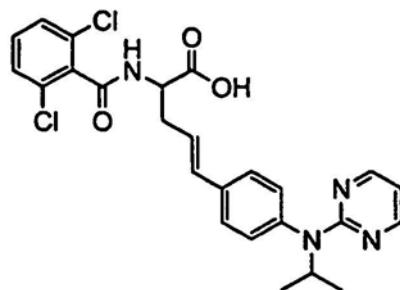


Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (316,7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (411,8 mg) a una suspensión de metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (4,09 mg), N-(4-yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina (4,59 g) y carbonato de potasio (2,80 g) en DMF (50 ml),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

Ejemplo 28

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

15



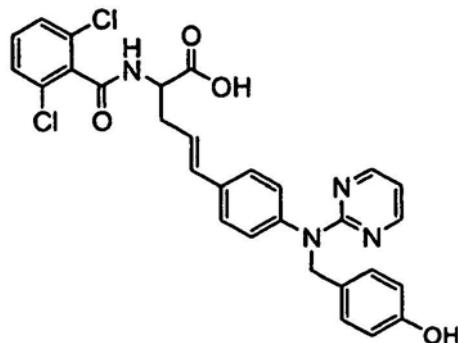
20

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

Ejemplo 29

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

30



35

40 (1) De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (45,6 mg) con (4-yodofenil)-(4-acetoxibencil)pirimidin-2-amina (67,4 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-acetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (61,7 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/hexano =

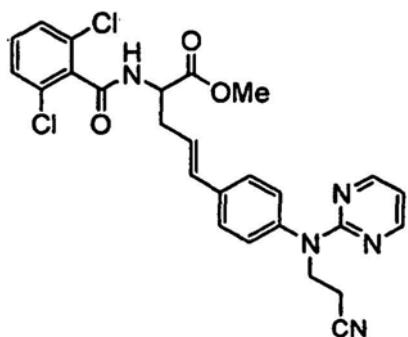
1/3→3/1) y una cromatografía de capa fina (gel de sílice, disolvente revelador: ciclohexano/acetato de etilo = 1/5).

(2) A una solución de metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-acetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (61,7 mg) en THF (3,0 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N (3,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) a la solución

5 de reacción y se lavó la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiendo ácido clorhídrico 1N a la misma y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado hasta la sequedad para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-hidroxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (43 mg).

10 **Ejemplo 30**

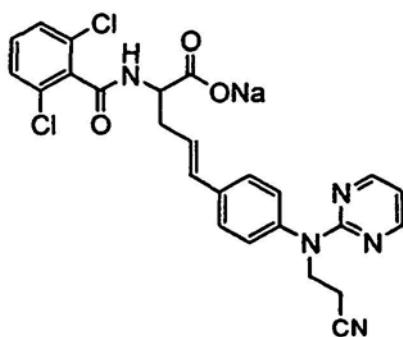
Metiléster de ácido (E)-5-[4-((2-ciano-ethyl)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico



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

25 **Ejemplo 31**

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

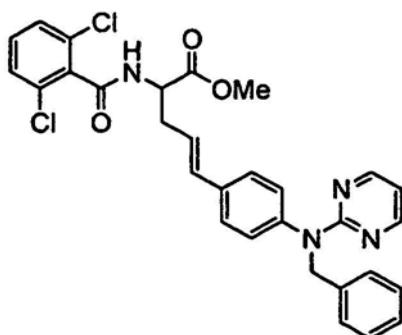


35 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-5-[4-((2-ciano-ethyl)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (90 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-5-[4-((2-ciano-ethyl)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico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

Ejemplo 32

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

5

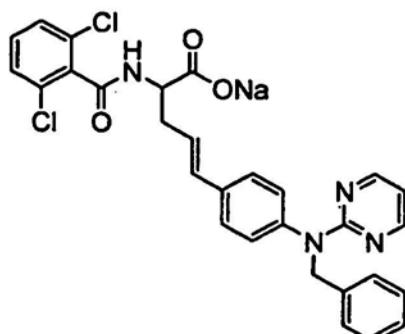


- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (59,3 mg) con N-bencil-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (67,0 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-5-[4-(bencil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico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

15 **Ejemplo 33**

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

20



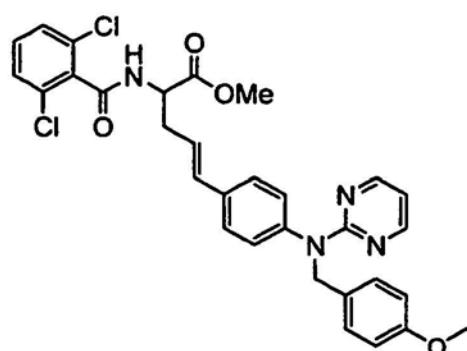
25

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

Ejemplo 34

- 30 Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico

35

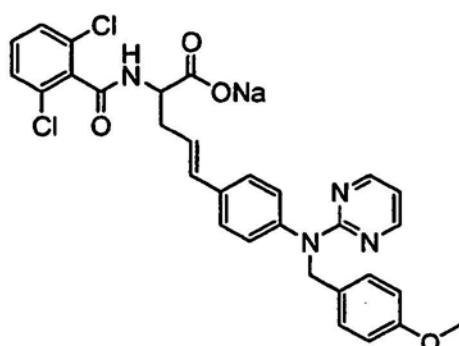


- De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (83,3 mg) con N-(4-metoxibencil)-N-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina (102,4 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

Ejemplo 35

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

10



15

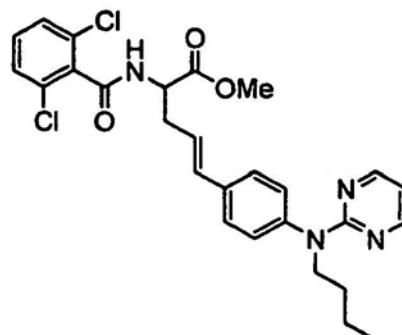
De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (102,4 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxibencil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

20

Ejemplo 36

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

25



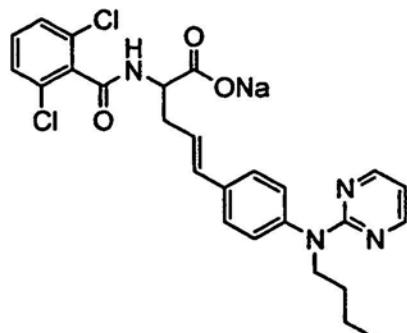
- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (90,4 mg) con N-(4-bromofenil)-N-butylpirimidin-2-amina (92,0 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-5-(4-butil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)-pent-4-enoico (78,8 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 2/1→cloroformo) y una cromatografía de capa fina (gel de sílice, disolvente revelador: ciclohexano/acetato de etilo = 2/1).

35

Ejemplo 37

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

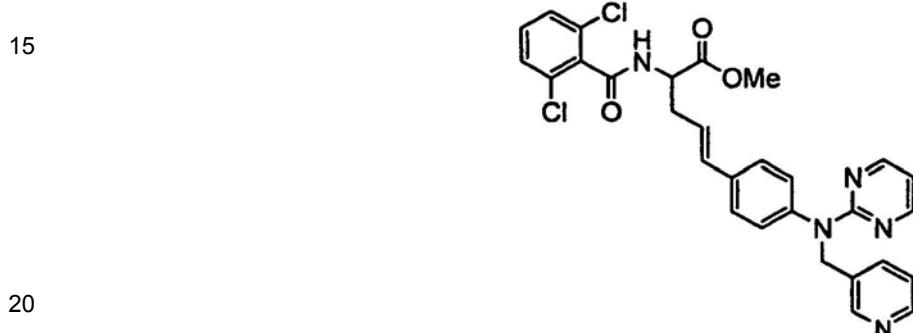
40



10 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-5-(4-butyl-pirimidin-2-ylamino)-fenil]-2-(2,6-dichlorobenzamido)-pent-4-enoico (78,8 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-5-(4-butyl-pirimidin-2-ylamino)-fenil]-2-(2,6-dichlorobenzamido)-pent-4-enoico (42,0 mg).

Ejemplo 38

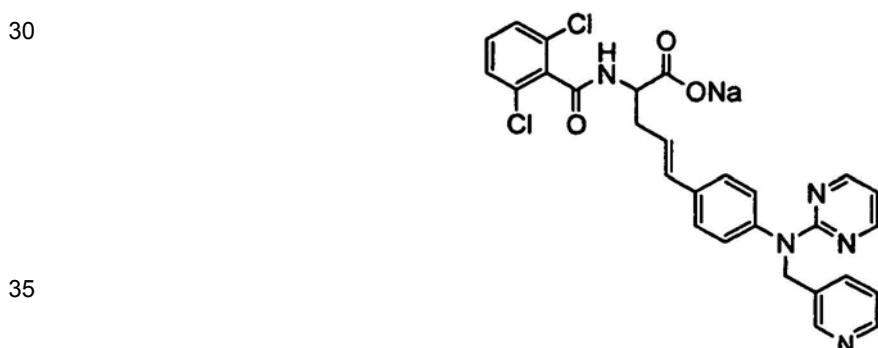
Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



25 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-dichlorobenzamido)pent-4-enoico (1060,0 mg) con N-(4-bromofenil)-N-((piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina (120,0 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (147,8 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo → cloroformo/acetato de etilo = 1/1) y una cromatografía de capa fina (cloroformo/acetato de etilo = 1/1).

Ejemplo 39

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

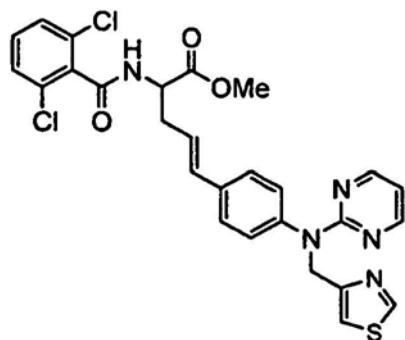


De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (147,8 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(piridin-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

Ejemplo 40

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

5



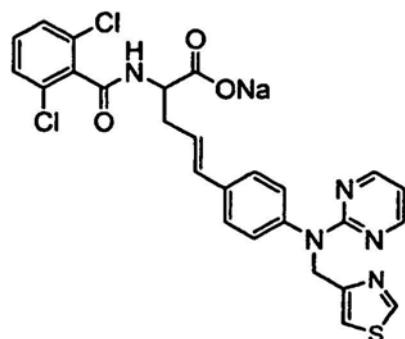
10

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

Ejemplo 41

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

20



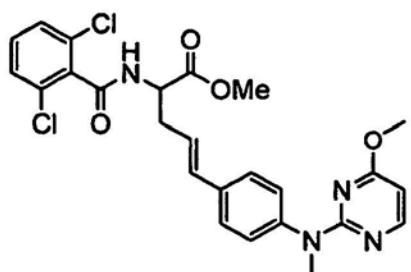
25

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

Ejemplo 42

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

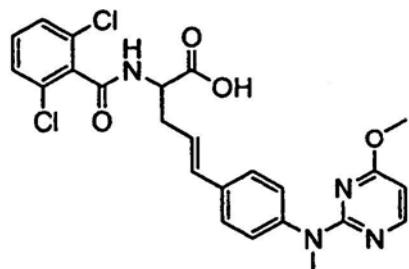
35



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

Ejemplo 43

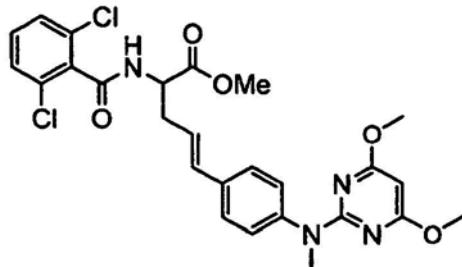
Ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metilamino)fenil]pent-4-enoico (31 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4-metoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (29 mg).

Ejemplo 44

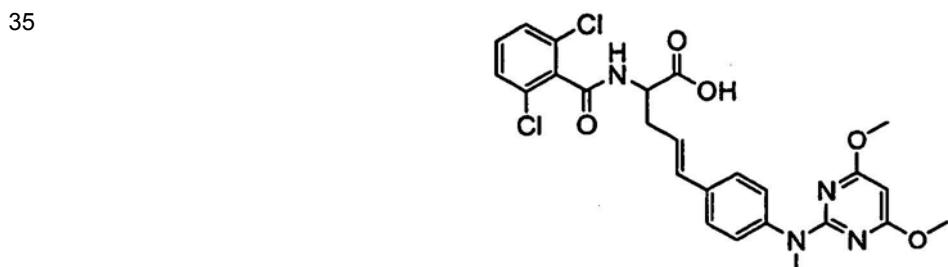
- 20 Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico



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

Ejemplo 45

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

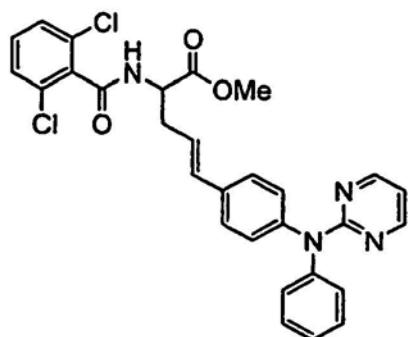


De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (91 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-metil-amino)fenil]pent-4-enoico (76 mg).

5 **Ejemplo 46**

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

10



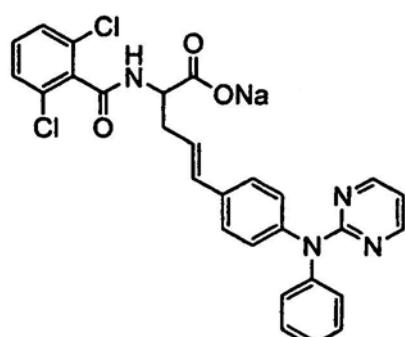
15

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

20 **Ejemplo 47**

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

25



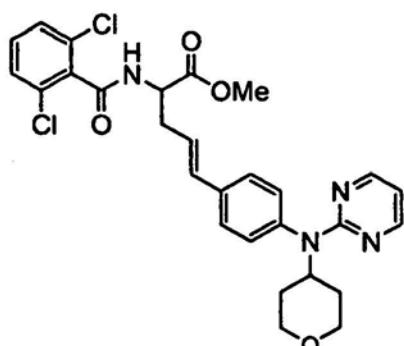
30

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

Ejemplo 48

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

5

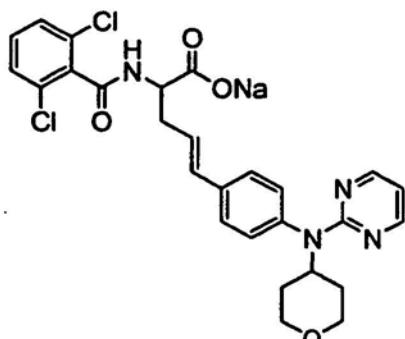


- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (164,0 mg) con 4-[pirimidin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amino]feniléster de ácido trifluorometanosulfónico (220,0 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)-amino)fenil]pent-4-enoico (178,5 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/ciclohexano = 1/2 → cloroformo) y una cromatografía de capa fina (gel de sílice, disolvente revelador: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1).
- 15

Ejemplo 49

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

20



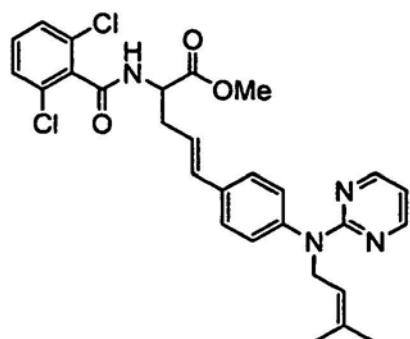
25

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

Ejemplo 50

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

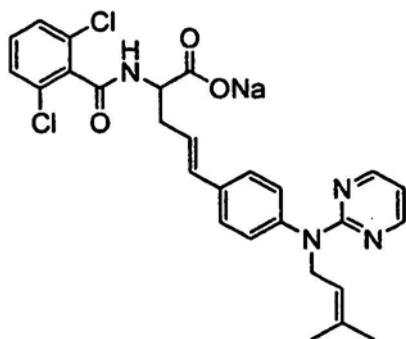
35



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

5 **Ejemplo 51**

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

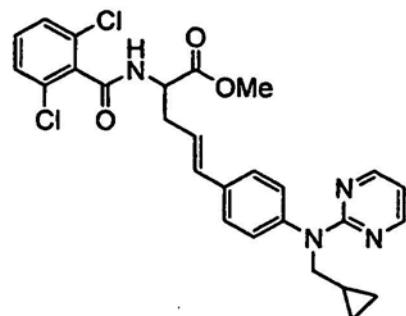


- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-butenil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (133 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-((3-metil-2-butenil)-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

Ejemplo 52

Metiléster de ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico

20



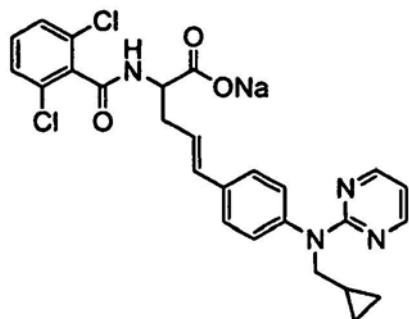
- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (139 mg) con N-(ciclopropilmetil)-N-(4-yodofenil)pirimidin-2-amina (162 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-5-[4-(ciclopropilmetilpirimidin-2-ilamino)fenil]-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico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

Ejemplo 53

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

35

5



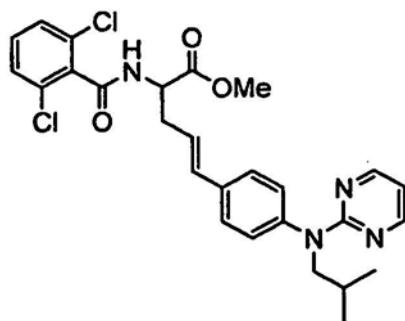
10 De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-5-[4-(cyclopropylmethyl-pyrimidin-2-ylamino)fenil]-2-(2,6-dichlorobenzamido)pent-4-enoico (153 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-5-[4-(cyclopropylmethyl-pyrimidin-2-ylamino)fenil]-2-(2,6-dichlorobenzamido)pent-4-enoico (101 mg).

Ejemplo 54

Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(isobutyl-pyrimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico

15

20



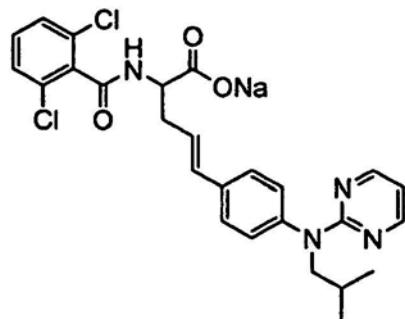
25 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-dichlorobenzamido)pent-4-enoico (143 mg) con N-(4-yodofenil)-N-isobutylpirimidin-2-amina (167 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(isobutyl-pyrimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (159 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1).

Ejemplo 55

Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(isobutyl-pyrimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico

30

35

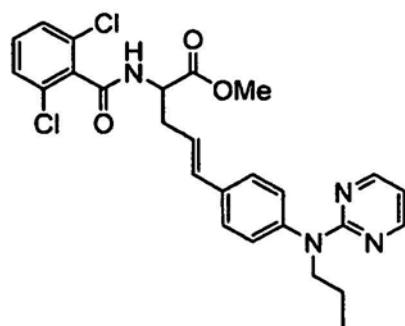


De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (157 mg) para obtener sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isobutil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (128 mg).

Ejemplo 56

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

10

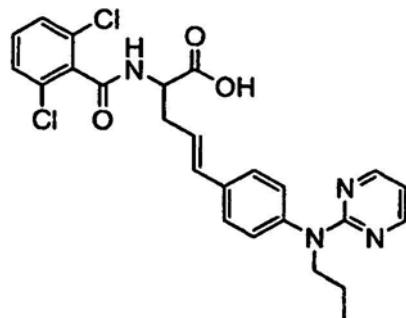


- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (171 mg) con N-(4-yodofenil)-N-propilpirimidin-2-amina (192 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

Ejemplo 57

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

25



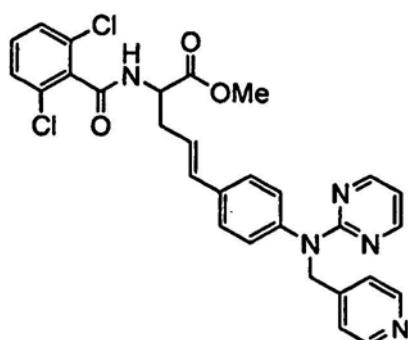
- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (127 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(propil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (95 mg).

Ejemplo 58

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

35

5

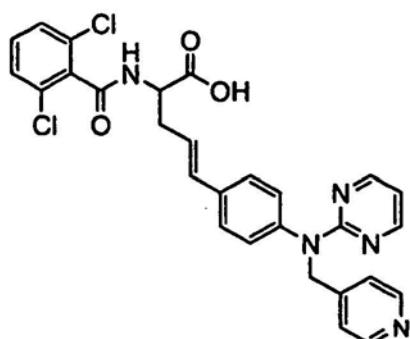


- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (72 mg) con N-(4-yodofenil)-N-((piridin-4-il)metil)pirimidin-2-amina (93 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

Ejemplo 59

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

20



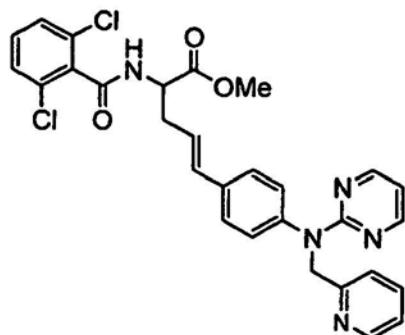
- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (99 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (48 mg).

Ejemplo 60

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

30

35

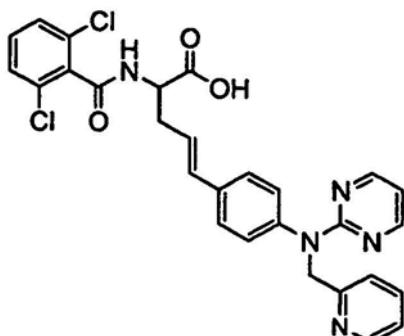


De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (124 mg) con N-(4-yodofenil)-N-((piridin-2-il)metil)pirimidin-2-amina (159 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico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

Ejemplo 61

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

10



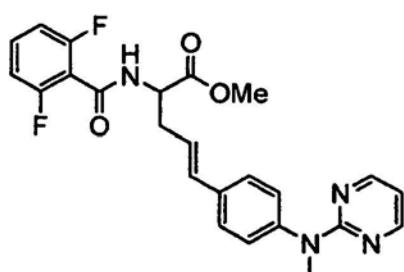
15

De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (208 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(piridin-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (123 mg).

Ejemplo 62

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

25

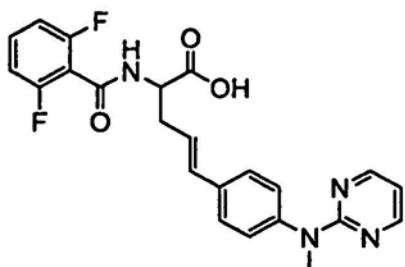


30 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron trietilamina (0,028 ml) y cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,015 ml) a una solución de metiléster de ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (31,7 mg) en diclorometano (2 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente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

Ejemplo 63

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

5



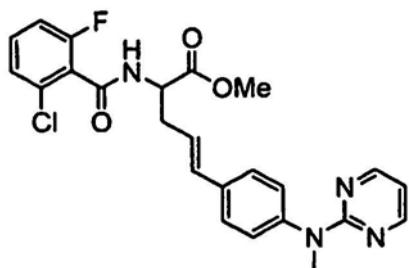
10

De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (42 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-difluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (29 mg).

Ejemplo 64

15 Metiléster de ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico

20



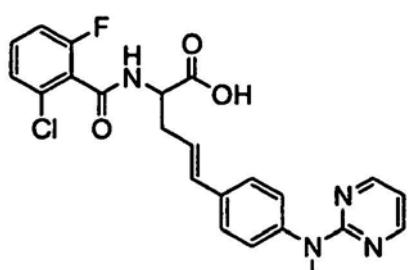
25 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron clorhidrato de EDC (39 mg) y HOBT (3 mg) a una solución de metiléster de ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (51 mg) y ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico en diclorometano (1,5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 28 horas. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía de capa fina (gel de sílice: disolvente revelador: hexano/acetato de etilo = 1/2) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2-cloro-6-fluorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (39 mg).

30

Ejemplo 65

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

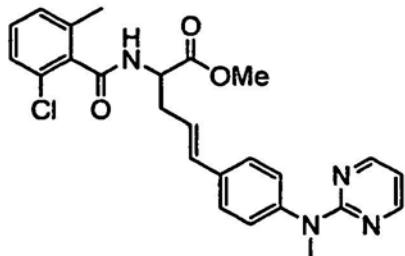
35



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

Ejemplo 66

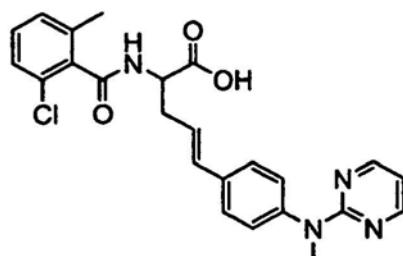
- 5 Metiléster de ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



- 15 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron dicloruro de oxalilo (0,022 ml) y DMF (0,002 ml) a una solución de ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (29 mg) en diclorometano (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción y se disolvió el residuo en diclorometano (1,0 ml). A la solución, se añadieron metiléster de ácido 2-amino-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (50 mg) y trietilamina (0,05 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y se extrajo la solución resultante con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía de capa fina (gel de sílice: disolvente revelador: hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (63 mg).
- 20

Ejemplo 67

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

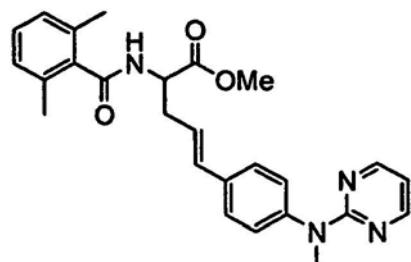


De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (63 mg) para obtener ácido (E)-2-(2-cloro-6-metilbenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (57 mg).

35 **Ejemplo 68**

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

5

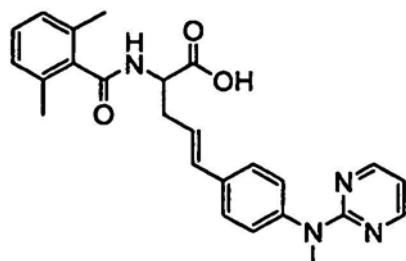


Bajo una atmósfera de argón, se añadieron dicloruro de oxalilo (0,025 ml) y DMF (0,002 ml) a una solución de ácido 2,6-dimetilbenzoico (24 mg) en diclorometano (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción y se disolvió el residuo en diclorometano (1,0 ml). A la solución, se añadieron metiléster de ácido 2-amino-5-[4-(methyl-pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (50 mg) y trietilamina (0,05 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y se extrajo la solución resultante con diclorometano, tras lo que se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía de capa fina (gel de sílice: disolvente revelador: hexano/acetato de etilo = 3/2) para obtener metiléster de ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(methyl-pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (62 mg).

Ejemplo 69

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

25

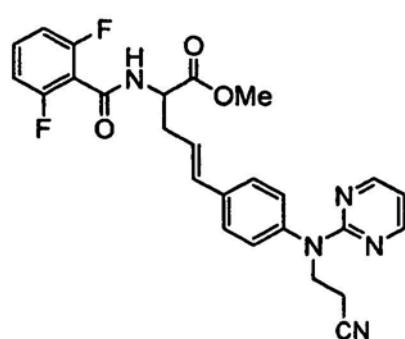


De la misma manera que en el Ejemplo 2, se hidrolizó metiléster de ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(methyl-pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (62 mg) para obtener ácido (E)-2-(2,6-dimetilbenzamido)-5-[4-(methyl-pirimidin-2-ylamino)fenil]pent-4-enoico (47 mg).

Ejemplo 70

Metiléster de ácido (E)-5-[4-((2-ciano-ethyl)-pirimidin-2-ylamino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico

35



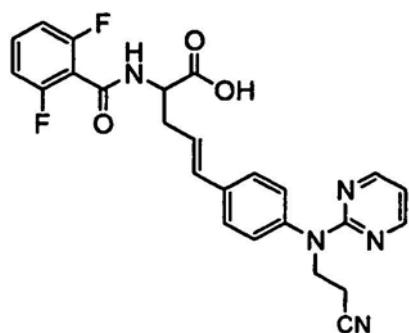
40

5 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar metiléster de ácido 2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoico (17 mg) con 3-(N-(4-yodofenil)-N-(pirimidin-2-il)amino)propanonitrilo (24 mg) para obtener metiléster de ácido (E)-5-[4-((2-ciano-ethyl)-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2-(2,6-difluorobenzamido)-pent-4-enoico (18 mg). Para la purificación, se usó una cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1).

Ejemplo 71

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

10



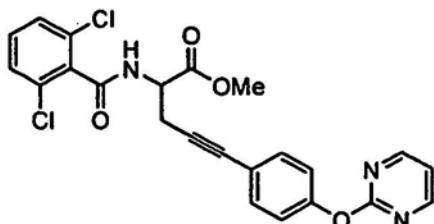
15

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

Ejemplo 72

20 Metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-enoico

25

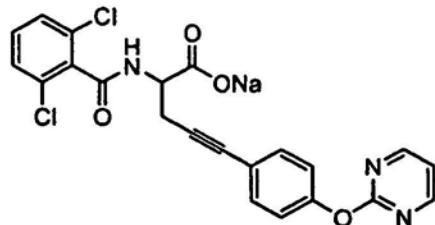


30 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron yoduro de cobre (2,8 mg) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (5,2 mg) a una solución de metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (74 mg) y 2-(4-yodofenoxy)pirimidina (81 mg) en una mezcla (3/1) de THF/diisopropilamina (5 ml), y se agitó la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

Ejemplo 73

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

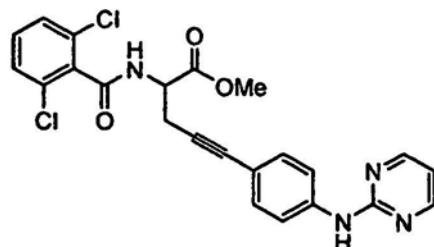
40



De la misma manera que en el Ejemplo 8, se hidrolizó metiléster de ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico (100 mg) para obtener sal sódica del ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]pent-4-inoico (85 mg).

10 **Ejemplo 74**

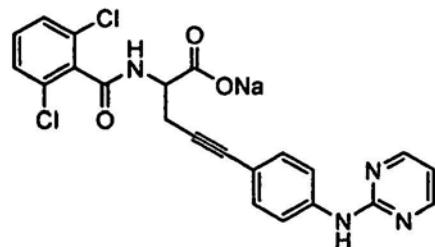
Metiléster de ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico



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

25 **Ejemplo 75**

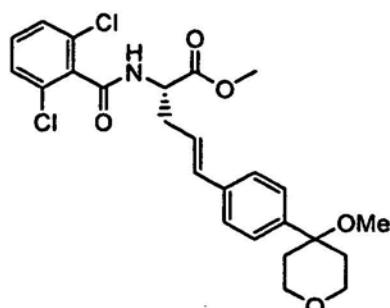
Sal sódica del ácido (E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-inoico



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

Ejemplo 76

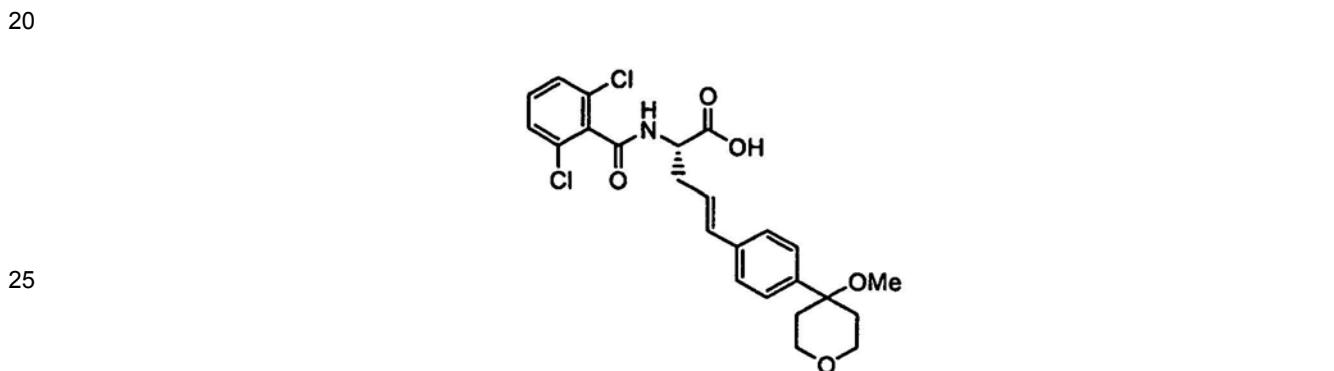
Metiléster de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)fenil]pent-4-enoico



Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (295 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (384 mg) a una suspensión de metiléster de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (7,60 g), tetrahidro-4-(4-yodofenil)-4-metoxi-2H-pirano (8,00 g) y carbonato de potasio (5,21 g) en DMF (90 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 2 horas. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la misma y se lavó la mezcla resultante 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, tras lo que se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/cloroformo = 2/1→1/4). Se volvió a purificar el producto purificado en crudo obtenido mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener metiléster de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (9,80 g).

Ejemplo 77

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

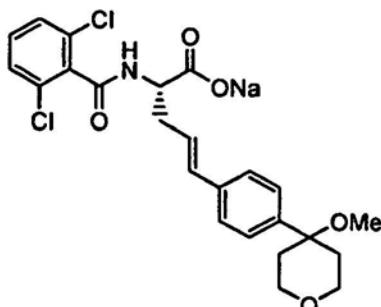


En un disolvente mixto de THF (250 ml) y agua (125 ml), se disolvió metiléster de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (9,80 g) y se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C. A esto, se añadió hidróxido de bario octahidratado (3,14 g) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 8 horas. Se concentró la solución de reacción para eliminar el THF, y se añadió agua (150 ml) a la misma, tras lo que se lavó la mezcla resultante con éter. Se acidificó la capa acuosa añadiendo ácido clorhídrico 1N en pequeñas porciones a la misma y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar el sulfato de sodio anhídrico mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Se volvió a purificar el producto purificado en crudo obtenido mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1→acetato de etilo) para obtener ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (6,15 g).

Ejemplo 78

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

5



10

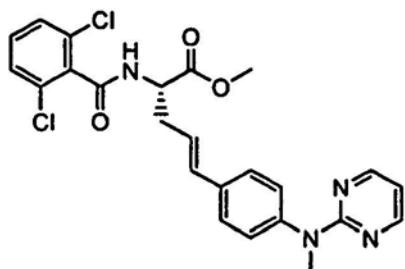
A ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-fenil]pent-4-enoico (4,24 g), se añadieron THF (8,86 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (8,86 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se concentró la solución de reacción hasta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

15

Ejemplo 79

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

20



25

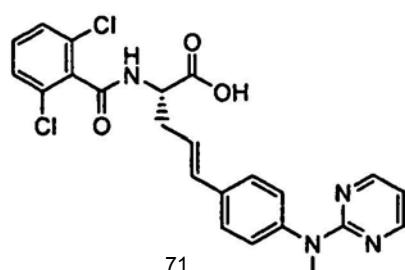
Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (93,2 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (121,2 mg) a una suspensión de metiléster de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (1,20 g), N-(4-yodofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1,24 g) y carbonato de potasio (824 mg) en DMF (20 ml), y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

30

Ejemplo 80

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

40

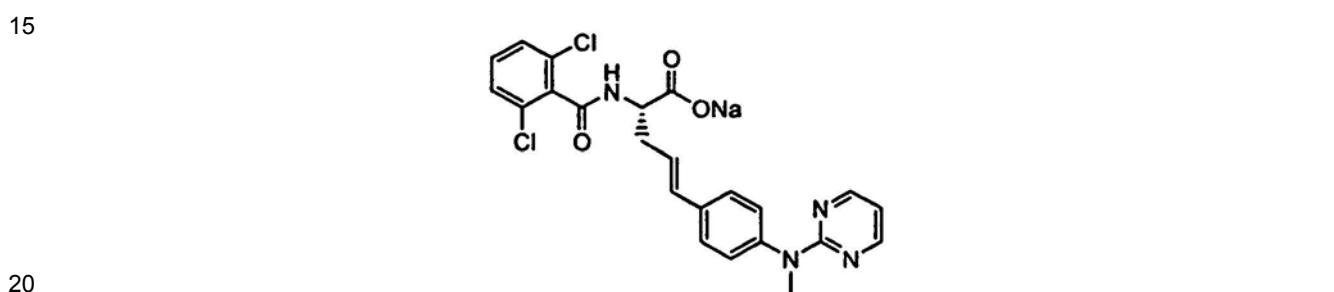


5 Se enfrió una solución de metiléster de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (1,28 g) en THF (45 ml) hasta 0°C. A la solución, se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 0,1N (40 ml) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 40 minutos. Se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

10

Ejemplo 81

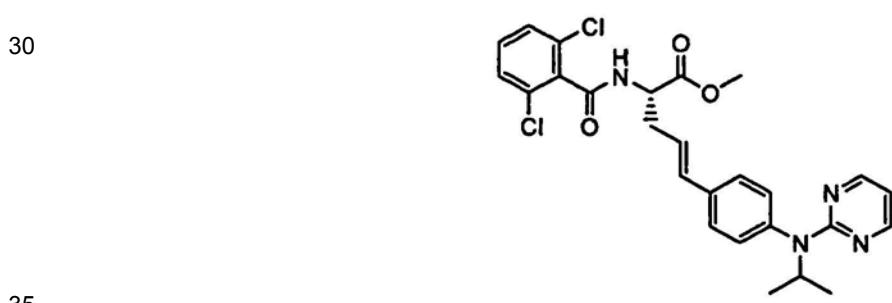
Sal sódica del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico



25 A una solución de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (10,60 g) en metanol (200 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (22,5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se concentró la solución de reacción hasta la sequedad para obtener sal sódica del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(metil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (11,08 g). IR (KBr)/cm: 3.385, 1.584, 1.552, 1.486, 1.431, 1.397, 1.315, 1.195, 1.112, 968, 799.

Ejemplo 82

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



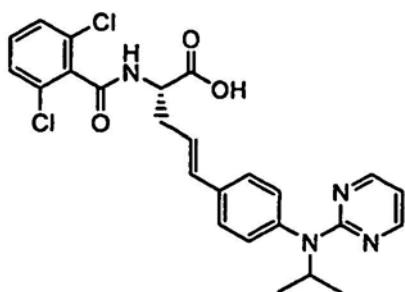
40 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (19,9 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (25,9 mg) a una suspensión de metiléster de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)pent-4-enoico (514,4 mg), N-(4-yodofenil)-N-isopropilpirimidin-2-amina (577,4 g) y carbonato de potasio (352,9 mg) en DMF (6 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 7 horas. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la misma y se lavó la mezcla resultante dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, tras lo que se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar el sulfato de sodio anhidro mediante filtración, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente:

ciclohexano/cloroformo = 2/1→1/1→1/3). Se volvió a purificar el producto purificado en crudo obtenido mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 6/1→4/1→2/1) para obtener metiléster de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (553,6 mg).

5 **Ejemplo 83**

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

10



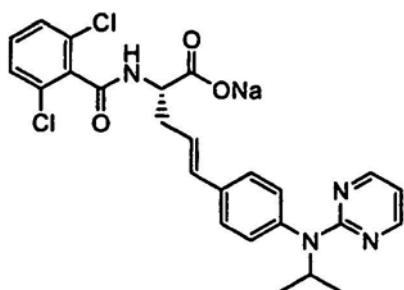
15 Se enfrió una solución de metiléster de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (526,2 g) en THF (15 ml) hasta 0°C. A la solución, se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 0,1N (15,4 ml) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 40 minutos.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

20

Ejemplo 84

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

25



30

A una suspensión de ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (390,4 mg) en metanol (15 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,782 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se concentró la solución de reacción hasta la sequedad para obtener sal sódica del ácido (S,E)-2-(2,6-diclorobenzamido)-5-[4-(isopropil-pirimidin-2-ilamino)fenil]pent-4-enoico (388,8 mg). IR (KBr)/cm: 3.386, 2.974, 1.585, 1.549, 1.509, 1.455, 1.292, 1.122, 968, 798, 780.

En las Tablas 8–16, se muestran los datos espectrales de los compuestos de los Ejemplos 1 a 84.

Tabla 8

Ej. n. ^o	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
1		Me	478 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , δ1,62–1,67 (2H, m), 2,11–2,19 (2H, m), 2,79–2,97 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,84–3,95 (4H, m), 5,01–5,05 (1H, m), 6,13–6,17 (1H, m), 6,50–6,54 (2H, m), 7,24–7,34 (5H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,1Hz)
2		H	462 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , δ1,66 (4H, m), 2,82 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,86 (4H, m), 4,95 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,56 (1H, m), 7,24–7,40 (7H, m)
3		Me	492 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , δ1,92 (4H, a), 2,77–2,84 (1H, m), 2,94–2,96 (4H, m.a.), 3,73–3,80 (7H, m.a.), 5,03 (1H, dd, J = 12,9; 5,6 Hz), 6,12–6,20 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,73–6,75 (1H, a), 7,22–7,45 (7H, m)
4		H	476 (M-H) ⁻	dms ₂ –d ⁶ , δ1,87–1,90 (4H, m), 2,56–2,63 (1H, m), 2,68–2,74 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,66–3,68 (4H, m), 4,55–4,58 (1H, m.a.), 6,30 (1H, td, J = 1,5,9,7,1 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,31–7,50 (7H, m), 9,10 (1H, s.a.), 12,77 (1H, s.a.)

(continuación)

Ej. n. ^o	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H)
5		Me	506 (M+H) ⁺	CDCl ₃ , δ1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,92–2,04 (4H, m), 2,80–2,98 (2H, m), 3,05–3,11 (2H, dd, J = 14,2; 7,1 Hz), 3,81 (3H, s), 3,74–3,92 (4H, m), 5,02–5,06 (1H, m), 6,13–6,17 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,25–7,34 (7H, m)
6		H	490 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , δ1,13 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,95 (4H, m), 2,87 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,89 (4H, m), 5,03 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,57 (2H, m), 7,23–7,32 (7H, m)
7		Me	506 (M+H) ⁺	
8		Na	490 (M-Na) ⁻	dmso-d ⁶ , δ1,80–1,86 (2H, m), 1,97–2,01 (2H, m), 2,59–2,66 (1H, m), 2,75–2,79 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,29–3,34 (4H, m), 3,64–3,67 (2H, m), 4,01 (1H, d, a., J = 5,9 Hz), 6,19–6,27 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,24–7,47 (7H, m), 7,69 (1H, d, J = 6,1 Hz)
9		Me	506 (M+H) ⁺	
10		Na	490 (M-Na) ⁻	dmso-d ⁶ , δ1,85–1,94 (2H, m), 2,03–2,51 (4H, m), 2,59–2,66 (1H, m), 2,75–2,82 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,52–3,72 (4H, m), 3,99 (1H, dd, J = 11,0; 5,4 Hz), 6,21–6,28 (1H, m), 6,37 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,28 (4H, s), 7,34–7,43 (1H, m), 7,46 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,6 Hz)

Tabla 9

Ej. n.º	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (δ H)
11		Me	472 (M+H) ⁺	CDCl_3 , δ 2,71–2,78 (1H, m), 2,86–2,92 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,93–0,98 (1H, m), 5,99–6,07 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,52 (1H, a), 6,95 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08–7,25 (3H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,47 (2H, d, J = 4,9 Hz)
12		H	456 (M-H) ⁻	dmsO-d_6 , δ 2,57–2,64 (1H, m), 2,71–2,76 (1H, m), 4,57–4,62 (1H, m), 6,24–6,31 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,35–7,49 (5H, m), 8,63 (2H, d, J = 4,9 Hz), 9,14 (1H, d, J = 8,1 Hz), 12,78 (1H, s.a.)
13		Me	500 (M+H) ⁺	
14		Na	484 (M-Na) ⁻	CDCl_3 , δ 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, dd, J = 7,6; 4,2 Hz), 2,86 (1H, m), 2,92 (1H, m), 4,96 (1H, m), 6,10 (1H, dt, J = 15,9; 7,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (5H, m), 8,42 (2H, s)
15		Me	502 (M+H) ⁺	
16		H	486 (M-H) ⁻	CDCl_3 , δ 2,83 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,82 (3H, s), 5,04 (1H, dd, J = 5,4 y 13,0 Hz), 6,10 (1H, m), 6,45–6,55 (2H, m), 7,07–7,48 (7H, m), 8,17 (1H, d, J = 5,6 Hz)

(Continuación)

Ej. n.º	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
17		Me	532 (M+H)+	
18		H	516 (M-H)-	CDCl ₃ , δ2,80 (1H, m), 2,93 (1H, m), 3,81 (6H, s), 5,03 (1H, m), 5,97 (1H, m), 6,42–6,46 (2H, m), 6,84 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,24–7,38 (5H, m)
19		Me	502 (M+H)+	
20		H	484 (M-H)-	CDCl ₃ , δ2,40 (6H, s), 2,84 (1H, m), 2,97 (1H, m), 5,05 (1H, m), 6,09 (1H, m), 6,46–6,55 (2H, m), 6,76 (2H, s), 7,07–7,35 (5H, m)

Tabla 10

Ej. n.º	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
21		Me	485 (M+H)+	CDCl ₃ , δ2,78–2,85 (1H, m), 2,91–2,98 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,99–5,04 (1H, m), 6,04–6,12 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,55 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,22–7,35 (7H, m), 8,31 (2H, d, J = 4,6 Hz)
22		H	469 (M-H)-	dmso-d ₆ , δ2,57–2,64 (1H, m), 2,69–2,73 (1H, m), 3,43 (3H, s), 4,58 (1H, dd, J = 13,4; 8,3 Hz), 6,27 (1H, td, J = 16,1; 7,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,72 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39–7,49 (3H, m), 8,34–8,36 (2H, m), 9,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,76 (1H, s)
23		Me	499 (M+H)+	CDCl ₃ , δ1,23 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,81–3,00 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, c, J = 6,8 Hz), 5,04 (1H, dt, J = 5,1; 7,8 Hz), 6,11 (1H, dt, J = 7,8; 15,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,19–7,38 (7H, m), 8,31 (2H, d, J = 4,9 Hz).
24		H	483 (M-H)-	dmso-d ₆ , δ1,12 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,57–2,75 (2H, m), 3,95 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,58 (1H, dt, J = 5,1; 8,3 Hz), 6,28 (1H, dt, J = 7,1; 15,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,68 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,19–7,49 (7H, m), 8,32 (2H, d, J = 4,9 Hz), 9,13 (1H, d, J = 8,3 Hz).
25		Me	529 (M+H)+	CDCl ₃ , δ2,81–3,00 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,82 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,04 (1H, dt, J = 5,1; 7,8 Hz), 6,11 (1H, dt, J = 7,3; 15,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,55 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,24–7,37 (7H, m), 8,31 (2H, d, J = 4,9 Hz).

(Continuación)

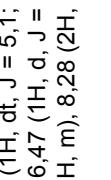
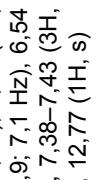
Ej. n. ^o	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
26		Na	513 (M-Na)-	dmso-d ₆ , δ2,60-2,82 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,51 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,01-4,06 (3H, m), 6,23 (1H, dt, J = 7,1; 15,6 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,69 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,18-7,46 (7H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 8,32 (2H, d, J = 4,9 Hz)
27		Me	513 (M+H)+	CDCl ₃ , δ1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,82-3,01 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,05 (1H, dt, J = 5,1; 7,6 Hz), 5,15 (1H, dc, J = 6,6; 6,8 Hz), 6,14 (1H, dt, J = 7,6; 15,9 Hz), 6,47 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,48 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,06-7,40 (7H, m), 8,28 (2H, d, J = 4,9 Hz).
28		H	497 (M-H)-	dmso-d ₆ , δ1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,59-2,66 (1H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 4,60 (1H, td, J = 8,3; 5,1 Hz), 5,06 (1H, td, J = 13,4; 6,6 Hz), 6,31 (1H, td, J = 14,9; 7,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,62 (1H, t, J = 14,9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38-7,43 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,34-8,36 (2H, m), 9,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,77 (1H, s)
29		H	561 (M-H)-	CDCl ₃ , δ2,62 (2H, m), 4,74 (1H, dd, J = 7,6; 4,6 Hz), 5,01 (1H, s.a.), 5,08 (1H, dd, J = 25,9; 15,4 Hz), 5,84 (1H, dt, J = 15,9; 8,1 Hz), 6,16 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,66 (3H, m), 6,98 (1H, s.a.), 7,05 (4H, m), 7,25 (5H, m), 8,41 (2H, d, J = 4,9 Hz)
30		Me	524 (M+H)+	CDCl ₃ , δ2,81 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,81-3,02 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,2 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,04 (1H, dt, J = 5,4; 7,8 Hz), 6,14 (1H, dt, J = 7,6; 15,6 Hz), 6,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,65 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,22-7,41 (7H, m), 8,34 (2H, d, J = 4,9 Hz).

Tabla 11

Ej. n. ^o	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
31		Na	508 (M-Na)-	dmso-d ⁶ , δ2,60-2,82 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,25 (1H, dt, J = 7,1; 15,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,76 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,21-7,46 (7H, m), 7,66-7,73 (1H, m), 8,37 (2H, d, J = 4,9 Hz)
32		Me	561 (M+H)+	
33		Na	545 (M-Na)-	CD ₃ OD, δ2,73 (1H, m), 2,91 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 6,6; 4,9 Hz), 5,22 (2H, s.a.), 6,31 (1H, dt, J = 15,6; 7,1 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,69 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 805 Hz), 7,19 (6H, m), 7,34 (5H, m), 8,30 (2H, d, J = 4,9 Hz)
34		Me	591 (M+H)+	
35		Na	575 (M-Na)-	CD ₃ OD, δ2,73 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,60 (1H, m), 5,14 (2H, s.a.), 6,32 (1H, dt, J = 15,9; 7,3 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,67 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (5H, m), 8,29 (2H, d, J = 4,9 Hz)

(Continuación)

Ej. n. ^o	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
36		Me	527 (M+H) ⁺	
37		Na	511 (M-Na) ⁻	CD ₃ OD, 50, 91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 (2H, m), 1,58 (2H, td, J = 7,3; 4,9 Hz), 2,75 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 7,6; 4,9 Hz), 6,35 (1H, dt, J = 15,6; 7,3 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,62 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (5H, m), 8,25 (1H, d, J = 4,9 Hz)
38		Me	562 (M+H) ⁺	
39		Na	546 (M-Na) ⁻	CD ₃ OD, 52, 73 (1H, m), 2,91 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 6,6; 4,9 Hz), 5,27 (2H, s), 6,31 (1H, dt, J = 15,6; 7,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,73 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (6H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,31 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,36 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,50 (1H, s.a.)
40		Me	568 (M+H) ⁺	

Tabla 12

Ej. n. ^o	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
41		Na	552 (M-Na) ⁻	CD ₃ OD, δ2,64 (1H, m), 2,82 (1H, m), 4,48 (1H, dd, J = 6,6; 4,6 Hz), 5,28 (2H, s.a.), 6,23 (1H, dt, J = 15,9; 6,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,62 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (7H, m), 8,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,81 (1H, d, J = 2,0 Hz)
42		Me	515 (M+H) ⁺	
43		H	499 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , δ2,83 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,10 (1H, m), 6,44-6,54 (2H, m), 7,07-7,35 (7H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz).
44		Me	545 (M+H) ⁺	
45		H	529 (M-H) ⁻	CDCl ₃ , δ2,82 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,79 (6H, s), 5,05 (1H, dd, J = 5,6 y 13,4 Hz), 6,11 (1H, m), 6,49 (2H, m), 7,24-7,34 (7H, m).
46		Me	547 (M+H) ⁺	

(Continuación)

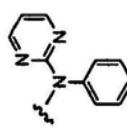
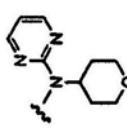
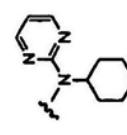
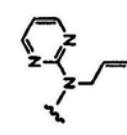
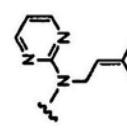
Ej. n. ^o	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
47		Na	531 (M-Na)-	CD ₃ OD, δ2,73 (1H, m), 2,92 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 6,4; 4,6 Hz), 6,32 (1H, dt, J = 15,9; 7,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,81 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (3H, m), 7,36 (8H, m), 8,30 (2H, d, J = 4,9 Hz)
48		Me	555 (M+H)+	
49		Na	539 (M-Na)-	CD ₃ OD, δ1,48 (1H, dd, J = 12,5; 4,6 Hz), 1,54 (1H, dd, J = 12,3; 4,6 Hz), 1,83 (2H, m), 2,73 (1H, m), 2,93 (1H, m), 3,32 (2H, m), 4,00 (2H, m), 4,61 (1H, dd, J = 6,6; 4,9 Hz), 4,53–4,97 (1H, m), 6,38 (1H, dt, J = 15,6; 7,1 Hz), 6,57 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,61 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (3H, m), 7,45 (2H, d, J = 15,6 Hz), 8,23 (2H, d, J = 4,9 Hz)
50		Me	539 (M+H)+	
51		Na	523 (M-Na)-	dmso-d ⁶ , δ1,52 (3H, s), 1,63 (3H, s), 2,60–2,68 (1H, m), 2,76–2,83 (1H, m), 4,04–4,10 (1H, m), 4,51–4,53 (2H, m), 5,26–5,34 (1H, m), 6,20–6,27 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,68 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,15–7,75 (7H, m), 8,32–8,45 (3H, m)

Tabla 13

Ej. n.º	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
52		Me	525 (M+H)+	
53		Na	509 (M-Na)-	dmso-d ₆ , 50,08-0,16 (2H, m), 0,35-0,41 (2H, m), 1,04-1,12 (1H, m), 2,62-2,68 (1H, m), 2,77-2,84 (1H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 11,2; 5,4 Hz), 6,22-6,29 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,67 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,18-7,46 (7H, m), 7,78 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,30 (2H, d, J = 4,6 Hz)
54		Me	527 (M+H)+	
55		Na	511 (M-Na)-	dmso-d ₆ , 50,85 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,83-1,92 (1H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 11,2; 5,1 Hz), 6,20-6,27 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,66 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,19-7,47 (7H, m), 7,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,30 (2H, d, J = 4,6 Hz)
56		Me	525 (M+H)+	CDCl ₃ , 50,91 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,66 (2H, dd, J = 15,4; 7,6 Hz), 2,49-2,87 (1H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,04 (1H, td, J = 7,8; 5,1 Hz), 6,07-6,14 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,52 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,16-7,37 (7H, m), 8,29 (2H, d, J = 4,6 Hz)

(Continuación)

Ej. n. ^o	Y	M	EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
57		H	509 (M-H)-	CDCl_3 , 50,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,66 (2H, s, J = 7,6 Hz), 2,66 (2H, m.a.), 3,81-3,97 (2H, m), 4,75 (1H, dt, J = 7,3; 5,1 Hz), 5,92 (1H, ddd, J = 15,1; 7,6; 7,6 Hz), 6,21 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,29 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,62 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28-7,37 (5H, m), 8,41 (2H, d, J = 4,9 Hz)
58		Me	562 (M+H)+	CDCl_3 , 52,80-2,98 (2H, m), 3,81 (3H, s), 5,00-5,04 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,08-6,12 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,64 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,25-7,38 (7H, m), 8,34 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,50 (2H, d, J = 4,6 Hz)
59		H	546 (M-H)-	CDCl_3 , 52,90-3,07 (2H, m), 4,92 (1H, d.a.), 5,26 (2H, dd, J = 18,8; 16,8 Hz), 6,12 (1H, ddd, J = 15,3; 7,6; 7,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,66-6,70 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,22-7,34 (7H, m), 8,35 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,51 (2H, d, J = 5,6 Hz)
60		Me	562 (M+H)+	CDCl_3 , 52,80-2,96 (2H, m), 3,80 (3H, s), 5,00-5,04 (1H, s), 5,37 (2H, s), 6,03-6,10 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,62 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 6,6; 4,6 Hz), 7,24-7,36 (8H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 8,34 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,53 (1H, d, J = 3,9 Hz)
61		H	546 (M-H)-	CDCl_3 , 52,71-2,81 (2H, m), 4,83 (1H, ddd, J = 6,8; 4,8; 4,8 Hz), 5,38 (2H, d, J = 4,3 Hz), 6,02 (1H, ddd, J = 15,3; 7,6; 7,6 Hz), 6,32 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 4,8; 4,8 Hz), 7,43-7,15 (9H, m), 7,69 (1H, ddd, J = 7,8; 7,8; 1,7 Hz), 8,37 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz)

Tabla 14

Ej. n. ^o		EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
62		453 (M+H)+	
63		437 (M-H)-	dmso-d ⁶ , δ2,56–2,63 (1H, m), 2,68–2,73 (1H, m), 3,43 (3H, s), 4,52–4,57 (1H, m), 6,23 (1H, td, J = 15,6; 7,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,72 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,14 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,34 (2H, d, J = 4,9 Hz), 9,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 12,80 (1H, s.a.)
64		469 (M+H)+	
65		453 (M-H)-	dmso-d ⁶ , δ2,60 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,57 (1H, m), 6,26 (1H, td, J = 7,1; 15,6 Hz), 6,5 t (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,74 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,27–7,37 (6H, m), 7,47 (1H, td, J = 8,0; 6,1 Hz), 8,36 (2H, d, J = 4,6 Hz), 9,16 (1H, d, J = 8,0 Hz)
66		465 (M+H)-	
67		449 (M-H)-	dmso-d ⁶ , δ2,28 (3H, s), 2,61 (1H, m), 2,71 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,55 (1H, m), 6,30 (1H, td, J = 7,5; 15,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,74 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,20–7,37 (7H, m), 8,36 (2H, d, J = 4,4 Hz), 8,93 (1H, d, J = 7,5 Hz)
68		445 (M+H)+	

Tabla 15

(Continuación)

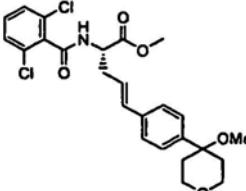
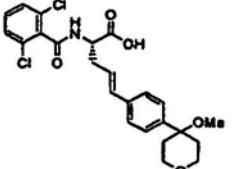
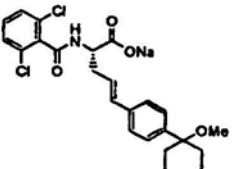
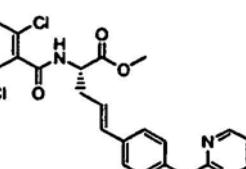
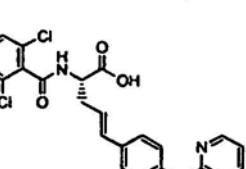
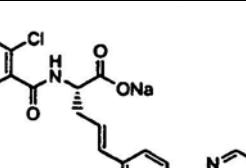
Ej. n.º		EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
76		492 (M+H)+	CDCl ₃ , δ1,92 (4H, a), 2,77–2,84 (1H, m), 2,94–2,96 (4H, m.a.), 3,73–3,80 (7H, m.a.), 5,03 (1H, dd, J = 12,9; 5,6 Hz), 6,12–6,20 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,73–6,75 (1H, a), 7,22–7,45 (7H, m)

Tabla 16

Ej. n.º		EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
77		476 (M-H)-	dmso-d ⁶ , δ1,88–1,90 (4H, m), 2,56–2,63 (1H, m), 2,68–2,74 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,66–3,68 (4H, m), 4,55–4,60 (1H, m.a.), 6,30 (1H, td, J = 15,9; 7,1 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,31–7,48 (7H, m), 9,12 (1H, s.a.), 12,77 (1H, s.a.)
78		476 (M-Na)-	dmso-d ⁶ , δ1,87–1,89 (4H, m), 2,61–2,66 (1H, m), 2,75–2,82 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,65–3,67 (4H, m), 4,07 (1H, dd, J = 11,5; 5,4 Hz), 6,22–6,30 (1H, m), 6,38 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,30 (4H, s), 7,32–7,45 (3H, m), 7,76 (1H, d, J = 6,6 Hz)
79		485 (M+H)+	CDCl ₃ , δ2,80–2,87 (1H, m), 2,93–3,00 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,01–5,06 (1H, m), 6,06–6,14 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,58 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,24–7,37 (7H, m), 8,34 (2H, d, J = 4,9 Hz)
80		469 (M-H)-	CDCl ₃ , δ2,60–2,64 (1H, m), 2,74–2,8 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,69–4,73 (1H, m), 5,94 (1H, dd, J = 15,6; 6,1 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,65 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,23–7,27 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,42 (2H, d, J = 4,9 Hz)
81		469 (M-Na)-	dmso-d ⁶ , δ2,60–2,66 (1H, m), 2,76–2,82 (1H, m), 3,42 (3H, s), 4,04 (1H, dd, J = 11,0; 5,1 Hz), 6,22 (1H, td, J = 15,9; 7,1 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,71 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9,3, 6,5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 4,6 Hz)

(Continuación)

Ej. n.º		EM-IES	Desplazamiento químico RMN (H1)
82		513 (M+H)+	CDCl ₃ , δ1,12 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,81–2,88 (1H, m), 2,94–3,01 (1H, m), 3,82 (3H, s), 5,05 (1H, td, J = 7,8; 5,4 Hz), 5,12–5,18 (1H, m), 6,10–6,18 (1H, m), 6,47–6,50 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25–7,34 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (2H, d, J = 4,6 Hz)
83		497 (M-H)-	CDCl ₃ , δ1,13 (3H, s), 1,16 (3H, s), 2,60–2,64 (1H, m), 2,71–2,78 (1H, m), 4,68 (1H, td, J = 7,3; 4,6 Hz), 5,20 (1H, td, J = 13,7; 6,6 Hz), 5,97 (1H, dd, J = 15,9; 6,1 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,60 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24–7,33 (3H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,38 (2H, d, J = 4,9 Hz)
84		497 (M-Na)-	dmsO-d ⁶ , δ1,07 (3H, s), 1,09 (3H, s), 2,63–2,67 (1H, m.a.), 2,78–2,80 (1H, m.a.), 4,04 (1H, m.a.), 5,04–5,08 (1H, m), 6,25–6,29 (1H, m), 6,2 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,61 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37–7,41 (1H, m), 7,46 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, s.a.), 8,27 (2H, d, J = 4,4 Hz)

Ejemplo 85

Evaluación farmacocinética en ratas

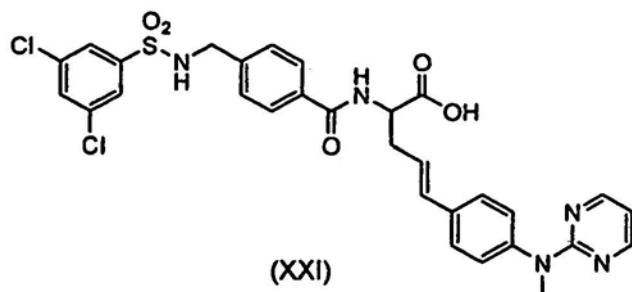
- Se disolvió cada compuesto en PBS o en PBS que contenía PEG al 10%, preparando así 0,5 mg/ml de solución dosificadora. El compuesto se administró oral o intravenosamente a ratas SD macho (de 7 a 9 semanas de vida). Se recogió sangre de la vena de la cola en distintos puntos temporales hasta las 8 horas de haber realizado la administración y se centrifugó la sangre obtenida para recoger el plasma sanguíneo. Se pretrató el plasma sanguíneo usando el procedimiento de extracción en fase sólida y se analizó la concentración del compuesto con LC/EM/EM (IES en modo negativo).
- En la Tabla 17, se resumen los parámetros farmacocinéticos obtenidos. Como compuesto comparativo, se usó el ácido 2-[4-((3,5-diclorobencenosulfonilamino)methyl)benzoylamino]-5-(4-(methyl-pirimidin-2-ilamino)fenil)pent-4-enoico (XXI) descrito en el documento WO 99/26923.

Tabla 17

Ejemplo n.º	BD (%)	ACt _{ot} (ml/h/kg)
4	55,0	607
6	68,5	1.185
22	61,7	306
24	42,3	756
28	80,6	895
70	63,4	532
77	20,0	962
78	26,1	996
80	47,6	906

(continuación)

81	50,9	966
83	40,0	1.087
84	58,5	1.178
Compuesto comparativo	1,7	1.284

[“BD” de la Tabla 17 significa biodisponibilidad y “AC_{tot}” significa aclaramiento total].

- 10 Como resulta evidente a partir de la Tabla 17, los agentes terapéuticos o profilácticos para la leucemia según la presente invención mostraron biodisponibilidades excelentes y valores bajos de aclaramiento total con respecto al compuesto comparativo. Por lo tanto, los agentes tienen los efectos excelentes cuando se administran oralmente, y los efectos se mantienen debido a su excelente estabilidad in vivo.

Ejemplo 86

- 15 Medición del efecto inhibidor sobre las funciones de los leucocitos

Se permitió la reacción de células Jurkat, que son la línea celular procedente de linfoma agudo humano de células T, con BCECF-AM a 37°C durante 20 minutos para marcar fluorescentemente las células. Se permitió la reacción de las células Jurkat marcadas fluorescentemente con células de expresión de ligandos o con una placa inmovilizada en ligandos a 37°C durante 30 minutos. Tras retirar las células no adherentes mediante el lavado, se añadió NP40 al 1% para lisar las células adherentes y se midió la intensidad de la fluorescencia con Cytofluor 2300 (Millipore). A partir de la intensidad de la fluorescencia obtenida, se calculó el número de células adherentes. Se hizo reaccionar cada compuesto de prueba con las células Jurkat antes de comenzar la reacción de adhesión. En la Tabla 18, se muestra la Cl₅₀ de cada compuesto (es decir, la concentración a la que se reduce el número de células adherentes en un 50%).

25

Tabla 18

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ (μM)
4	0,247
5	0,100
8	0,069
10	0,220
12	0,220
22	0,160
24	0,220

(Continuación)

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ (μM)
26	0,036
28	0,056
29	0,041
31	0,041
35	0,088
37	0,160
39	0,071
41	0,950
45	0,890
47	0,930
49	0,079
51	0,100
53	0,120
55	0,420
57	0,110
59	0,043
61	0,033
67	0,280
69	0,530
77	0,049
78	0,054
80	0,095
81	0,082
83	0,017
84	0,030

Como resulta evidente a partir de la Tabla 18, los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención inhiben claramente las funciones de los leucocitos implicados en el desarrollo de la leucemia, de manera que presentan acciones terapéuticas y/o profilácticas contra la leucemia.

5 Ejemplo 87

Medición del efecto inhibidor sobre la producción de mediadores inflamatorios por parte de los leucocitos

Se dejó reposar una mezcla de sangre periférica humana y solución salina fisiológica que contenía dextrano al 3% durante 30 minutos y luego se recuperó la capa superior. Se cubrió un sistema Histopaque 1077 (Sigma) con la capa superior y se centrifugó el resultado a 1.400 rpm durante 30 minutos. Se retiró el sobrenadante mediante aspiración y se añadió tampón al precipitado para preparar una suspensión de neutrófilos (4×10^5 células/ml). Se añadió ionomicina a la suspensión de neutrófilos y se incubó la mezcla a 37°C durante 30 minutos, tras lo que se cuantificó el leucotrieno B4 mediante EIA (Amersham, Biotrak EIA system). Se añadió cada compuesto de prueba a la

suspensión de neutrófilos antes de añadir ionomicina. En la Tabla 19, se muestra la IC_{50} de cada compuesto (es decir, la concentración a la que se inhibe el leucotrieno B4 en un 50%).

Tabla 19

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

Como resulta evidente de la Tabla 19, los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención inhiben la producción de mediadores inflamatorios por parte de los leucocitos implicados en el desarrollo de la leucemia, de manera que presentan acciones terapéuticas y/o profilácticas contra la leucemia.

Ejemplo 88

Efecto del compuesto para reducir la disminución de la tasa de supervivencia y reducir el aumento de leucocitos en la sangre periférica en un modelo murino de leucemia

Este procedimiento se llevó a cabo según la referencia bibliográfica "Cancer Cell., 4, 55–65 (2003)". Se transfirieron células de la línea celular de leucemia murina 1629B a ratones SCID hembra de 8 ó 9 semanas de vida (CLEA Japan, Inc.) para desarrollar leucemia. Se administraron oralmente los compuestos descritos en los Ejemplos 80, 81 y 83, respectivamente, a una dosis de 100 mg/kg diaria desde el momento en que se transfirieron las células 1629B.

Los ratones que recibieron las células 1629B desarrollaron leucemia, y su tasa de supervivencia descendió hasta un 37,5% a los 43 días de la transferencia y hasta el 12,5% a los 51 días de la transferencia. Por el contrario, la disminución de la tasa de supervivencia de los ratones que recibieron el compuesto descrito en los Ejemplos 80 ó 83 se redujo, y la tasa de supervivencia de ambos ratones fue del 75,0% (a los 43 días de la transferencia de las células de leucemia). La disminución de la tasa de supervivencia de los ratones que recibieron el compuesto descrito en el Ejemplo 81 también se redujo, siendo la tasa de supervivencia del 62,5% (a los 51 días de la transferencia de las células de leucemia). El número de leucocitos de la sangre periférica de los ratones que recibieron células 1629B aumentó día tras día. Por el contrario, el aumento del número de leucocitos de la sangre periférica de los ratones que recibieron el compuesto descrito en el ejemplo 80 ó 83 se redujo, siendo la tasa de reducción del 61,6% y el 53,1%, respectivamente (a los 43 días de la transferencia de las células de leucemia). El aumento del número de leucocitos de la sangre periférica de los ratones que recibieron el compuesto descrito en el Ejemplo 81 también se redujo, siendo la tasa de reducción del 60,8% (a los 51 días de la transferencia de las células de leucemia).

Como resulta evidente de los resultados, los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención tienen un efecto notable para reducir la disminución de la tasa de supervivencia y el aumento de los leucocitos frente al modelo de leucemia. Se sabe que los ratones del modelo desarrollan leucemia mieloide crónica, muestran una conversión a la leucemia mieloide aguda y desarrollan además el síndrome mielodisplásico que acompaña a la leucemia letal y/o leucemia linfocítica crónica. Los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención presentan un efecto notable contra tales leucemias.

Ejemplo 89

Efecto de los compuestos para prolongar el tiempo de supervivencia y reducir el aumento de leucocitos en la sangre periférica en un modelo murino de leucemia

Este procedimiento se llevó a cabo según la referencia bibliográfica "Cancer Cell., 4, 55–65 (2003)". Se transfirieron células de la línea celular de leucemia murina 1629B a ratones SCID hembra de 8 semanas de vida (CLEA Japan, Inc.) para desarrollar leucemia. Se administraron oralmente los compuestos descritos en los Ejemplos 77, 78 y 84, respectivamente, a una dosis de 100 mg/kg diaria desde el día 21 posterior a la transferencia de las células 1629B.

Los ratones que recibieron las células 1629B desarrollaron leucemia y murieron a los 36 días de la transferencia. Por

el contrario, la tasa de supervivencia de los ratones que recibieron el compuesto descrito en los Ejemplos 77, 78 ó 84 fue prolongada hasta el día 43 posterior a la transferencia de las células de leucemia.

El número de leucocitos de la sangre periférica de los ratones que recibieron células 1629B aumentó día tras día. Por el contrario, el aumento del número de leucocitos de la sangre periférica de los ratones que recibieron el compuesto descrito en el Ejemplo 77, 78 ó 84 se redujo, y la tasa de reducción fue del 41,2%, 41,0% y 49,8%, respectivamente (a los 35 días de la transferencia de las células de leucemia).

Como resulta evidente de los resultados, los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención muestran una acción para prolongar el tiempo de supervivencia en el modelo de leucemia cuando se administran oralmente, y tienen un efecto notable para reducir el aumento del número de leucocitos. Se sabe que los ratones del modelo desarrollan leucemia mieloide crónica, muestran una conversión a la leucemia mieloide aguda y desarrollan además el síndrome mielodisplásico que acompaña a la leucemia letal y/o leucemia linfocítica crónica. Los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención presentan un efecto notable contra tales leucemias.

Ejemplo 90

Efecto de los compuestos para inhibir la proliferación de células de leucemia en médula ósea en un modelo murino de leucemia

Se usó un gen de resistencia a la neomicina, un gen marcador para las células 1629B como índice de las células de leucemia (células 1629B) en la médula ósea y se determinó el nivel del gen, detectando así el número de células de leucemia en la médula ósea.

Para la amplificación del gen de resistencia a la neomicina, se prepararon cebadores y se realizó una PCR (condición de la reacción: 32 ciclos de 95°C durante 30 s; 60°C durante 30 s y 72°C durante 1 min), usando ADN extraído de células de médula ósea como molde. Tras la reacción, se analizó la imagen de las bandas de PCR usando un analizador Gel-Pro (MediaCybernetics).

El número de células de leucemia de médula ósea de los ratones con leucemia descritos en los Ejemplos 88 y 89 aumentó considerablemente. Por el contrario, los compuestos descritos en los Ejemplos 77, 78, 80, 81, 83 y 84 redujeron el aumento del número de células de leucemia en médula ósea (proporción de la reducción: 49,3%, 41,7%, 45,9%, 50,8%, 46,1% y 45,6%).

Como resulta evidente de los resultados, los agentes terapéuticos o profilácticos de la presente invención inhiben la proliferación de células de leucemia en médula ósea cuando se administran oralmente y presentan un efecto notable sobre la leucemia mieloide crónica o aguda, la conversión a leucemia mieloide aguda y además sobre el síndrome mielodisplásico.

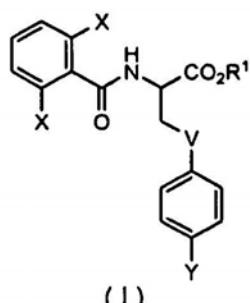
Aplicabilidad industrial

Los derivados de glicina o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como un agente terapéutico o profiláctico para la leucemia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de la leucemia, compuesto que tiene la fórmula (I):

5



10

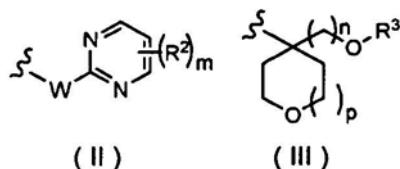
[en la que

R¹ representa hidrógeno o alquilo(C₁–C₅);

Las X representan independientemente flúor, cloro, bromo, yodo o alquilo(C_1 – C_3); V representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

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

15



(II)

(III)

(en la que

20 R^2 representa alquilo(C_1-C_5) o alcoxilo(C_1-C_3);

R^3 representa hidrógeno o alquilo(C_1-C_5);

m representa un número entero de 0 a 3;

n representa 0 ó 1;

p representa un número entero de 0 a 2;

25 W representa $-\text{O}-$ o $-\text{N}(\text{R}^4)-$

(en la que

R4 representa hidrógeno, alquilo(C₁–C₅), alquenilo(C₃–C₆), fenilo, bencilo, bencilo sustituido por uno o dos R⁵, tetrahidropiranilo, -(CH₂)_q–O–CH₃, piridilmetilo,

-(CH₂)_q-CN, cicloalquilmetilo(C₄-C₇) o tiazol-4-ilmetilo;

30 R5 representa hidroxilo o alcoxilo(C₁–C₃): v

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

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de la leucemia, en el que en la fórmula (I):

35 V es $-\text{CH}=\text{CH}-$:

cuando Y está representado por la fórmula (II), m es 0: y

cuando Y está representado por la fórmula (III), p es 1.

3. El compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2 para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de la leucemia, en el que en la fórmula (I):

R1 es hidrógeno;

5 cuando Y está representado por la fórmula (II), W es $-N(R^4)-$ y R^4 es alquilo(C_1-C_3), cianoetilo, tetrahidropiranilo o fenilo; y

cuando Y está representado por la fórmula (III), n es 0 y R3 es alquilo(C_1-C_3).

4. El compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3 para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de la leucemia, en el que en la fórmula (I):

las X son independientemente cloro o metilo;

10 V es la forma trans de $-CH=CH-$;

cuando Y está representado por la fórmula (II), W es $-N(R^4)-$ y R^4 es metilo o isopropilo; y

cuando Y está representado por la fórmula (III), R^3 es metilo.

15 5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de la leucemia según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha leucemia es leucemia mieloide o leucemia linfocítica.

6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de la leucemia según la reivindicación 5, en el que dicha leucemia mieloide es leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica o síndrome mielodisplásico.

20 7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de la leucemia según la reivindicación 5, en el que dicha leucemia linfocítica es leucemia linfocítica crónica.

8. Uso del compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable enumerado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de un agente terapéutico o profiláctico para la leucemia.

9. El uso según la reivindicación 8, en el que dicha leucemia es leucemia mieloide o leucemia linfocítica.

25 10. El uso según la reivindicación 9, en el que dicha leucemia mieloide es leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica o síndrome mielodisplásico.

11. El uso según la reivindicación 9, en el que dicha leucemia linfocítica es leucemia linfocítica crónica.