



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 905**

51 Int. Cl.:
C07C 237/42 (2006.01) **A61K 31/16** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) **C07C 233/56** (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01) **C07D 333/34** (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01) **C07C 255/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03734697 .0**
96 Fecha de presentación : **27.01.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1470102**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2004**

54 Título: **Derivados de metilnamida sustituidos en calidad de moduladores de proteína tirosina fosfatasas (PTPs).**

30 Prioridad: **29.01.2002 EP 02100078**
25.04.2002 EP 02100410

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2011

73 Titular/es: **MERCK SERONO SA**
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaduz, CH

72 Inventor/es: **Swinnen, Dominique;**
Bombrun, Agnès;
Gonzalez, Jérôme;
Gerber, Patrick y
Pittet, Pierre-André

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 905 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de metilnamida sustituidos en calidad de moduladores de proteína tirosina fosfatasa (PTPs)

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de metilnamida sustituidos de fórmula (I), en particular para el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglicemia, que comprende diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP). Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de diabetes tipo II, obesidad o regulación del apetito. Específicamente, la presente invención está relacionada con derivados de metilnamida sustituidos para la modulación, especialmente la inhibición de la actividad de PTP, en particular de PTP1B.

Antecedentes de la invención

15 La prevalencia de la resistencia a la insulina en sujetos no tolerantes a la glucosa se conoce bien. Reaven et al (*American Journal of Medicine*, 60, 80 (1976)) usaron una infusión continua de glucosa e insulina (técnica de clamp de insulina/glucosa) y pruebas orales de tolerancia a la glucosa para demostrar que la resistencia a la insulina existe en un grupo diverso de sujetos no obesos, no cetósicos. Estos sujetos variaron entre tolerancia a la glucosa limitrofe y franca hiperglicemia en ayunas. Los grupos diabéticos en estos estudios incluyeron sujetos insulino dependientes (DMID) y sujetos no insulino dependientes (DMNID).

20 Junto con la resistencia a la insulina sostenida se encuentra la hiperinsulinemia que se puede determinar más fácilmente, la cual puede medirse por medio de una determinación precisa de la concentración de insulina en plasma circulante en el plasma de los sujetos. La hiperinsulinemia puede estar presente como resultado de la resistencia a la insulina, tal como en sujetos obesos y/o diabéticos (DMNID) y/o sujetos no tolerantes a la glucosa, o en sujetos DMID, como consecuencia de la inyección excesiva de insulina en comparación con una liberación fisiológica normal de la hormona por el páncreas endocrino.

25 La asociación de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina con la obesidad y con enfermedades isquémicas de los grandes vasos sanguíneos (por ejemplo, aterosclerosis) ha sido establecida por numerosos estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos (Stout, *Metabolism*, 34, 7 (1985)). Las elevaciones estadísticamente importantes de insulina en plasma 1 o 2 horas después de la carga oral de glucosa se correlacionan con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria.

30 Dado que la mayoría de estos estudios excluían a sujetos diabéticos, los datos que relacionan al riesgo de enfermedades ateroscleróticas con la afección diabética no son numerosos, pero apuntan en la misma dirección que para sujetos no diabéticos. Sin embargo, la incidencia de enfermedades ateroscleróticas en datos estadísticos de morbilidad y mortalidad en la población diabética excede la de la población no diabética (Pyorala et al; Jarrett *Diabetes/Metabolism Reviews*, 5,547 (1989)).

35 La asociación de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina con el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) también es bien reconocida (Diamanti-Kandarakis et al.; Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome; *European Journal of Endocrinology* 138,269-274 (1998), Andrea Dunaif; Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis; *Endocrine Reviews* 18(6), 774-800 (1997)).

40 Los factores de riesgo independientes de obesidad e hipertensión para enfermedades ateroscleróticas también están asociados con la resistencia a la insulina. Utilizando una combinación de clamps de insulina/glucosa, infusión de glucosa marcadora y calorimetría indirecta, se demostró que la resistencia a la insulina de la hipertensión esencial se ubica en los tejidos periféricos (principalmente, musculares) y se correlaciona directamente con la gravedad de la hipertensión (DeFronzo y Ferrannini, *Diabetes Care*, 14, 173 (1991)). En la hipertensión de gente obesa, la resistencia a la insulina genera hiperinsulinemia, que se adquiere como un mecanismo para limitar un aumento de peso adicional por medio de termogénesis, pero la insulina también aumenta la reabsorción renal de sodio y estimula el sistema nervioso simpático en riñones, corazón y vasculatura, creando hipertensión.

50 Se asume que la resistencia a la insulina generalmente resulta de un defecto en el sistema de señalización del receptor de insulina, en un sitio tras la unión de insulina con el receptor. Las pruebas científicas acumuladas que demuestran la resistencia a la insulina en los principales tejidos que responden a la insulina (muscular, de hígado, adiposo), sugieren claramente que un defecto en la transducción de señales de insulina reside en una etapa temprana en esta cascada, específicamente en la actividad de la quinasa receptora de insulina, que parece estar reducida (Mounib Elchebly, Alan Cheng, Michel L. Tremblay; Modulation of insulin signaling by protein tyrosine phosphatases; *J. Mol. Med.* 78, 473-482 (2000)).

55 Las proteínas tirosina fosfatasa (PTP) tienen un papel importante en la regulación de la fosforilación de proteínas y representan las contrapartes de las quinasas. Entre las PTP clásicas, hay dos tipos: (i) PTP no receptoras o

intracelulares y (ii) PTP similares a receptores. La mayor parte las PTP intracelulares contienen solo un dominio catalítico, mientras que la mayor parte de las enzimas similares a receptores contienen dos. El dominio catalítico consiste en aproximadamente 250 aminoácidos (Niels Peter Hundahl Moller et al. Protein tyrosine phosphatases (PTPs) as drug targets: Inhibitors of PTP-1B for the treatment of diabetes; *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 3(5), 527-540 (2000)).

La interacción de insulina con su receptor provoca la fosforilación de determinadas moléculas de tirosina dentro de la proteína receptora, activando así la quinasa receptora. Las PTP desfosforilan el receptor de insulina activado, atenuando la actividad de tirosina quinasa. Las PTP también pueden modular la señalización post-receptor mediante la catalización de la desfosforilación de los sustratos celulares de la quinasa receptora de insulina. Las enzimas que parece más probable que estén muy asociadas con el receptor de insulina y que, por lo tanto, es más probable que regulen la actividad de quinasa receptora de insulina incluyen PTP1B, LAR, PTP-alfa y SH-PTP2 (Lori Klaman et al.; Increased Energy Expenditure, Decreased Adiposity, and Tissue-specific insulin sensitivity in Protein-Tyrosine Phosphatase 1B-Deficient Mice; *Molecular and Cellular Biology*, 5479-5489 (2000)).

PTP1B es miembro de la familia de PTP. Esta proteína de 50 kDa contiene un dominio de fosfatasa conservado en los residuos 30-278 y se localiza en la cara citoplásmica del retículo endoplásmico por sus 35 residuos del extremo C terminal. Sus interacciones con otras proteínas son mediadas por regiones ricas en prolina y secuencia compatible con SH2. Se cree que PTP1B actúa como un regulador negativo en la señalización de insulina.

McGuire et al. (*Diabetes*, 40, 939 (1991)) demostraron que los sujetos no diabéticos no tolerantes a la glucosa poseían niveles considerablemente elevados de actividad de PTP en tejido muscular con respecto a sujetos normales y que la infusión de insulina no logró suprimir la actividad de PTP como ocurrió en sujetos sensible a la insulina.

Meyerovitch et al. (*J. Clinical Invest.*, 84, 976 (1989)) observaron una actividad de PTP considerablemente mayor en los hígados de dos modelos de roedores de DMID, la rata BB genéticamente diabética, y la rata diabética inducida con STZ. Sredy et al. (*Metabolism*, 44, 1074, (1995)) observaron una actividad de PTP mayor similar en los hígados de ratones ob/ob obesos diabéticos, los cuales representan un modelo de roedor típico de DMNID.

Zhang et al (*Curr. Opin. Chem. Biol.*, 5(4), 416-23 (2001)) hallaron que las PTP también están implicadas en una gran variedad de otros trastornos, incluido el cáncer. Bjorge, J.D. et al. (*J. Biol. Chem.*, 275(52), 41439-46 (2000)) indican que PTP1B es la proteína tirosina fosfatasa primaria capaz de desfosforilar c-Src en varias líneas celulares de cáncer de mama humano y sugieren un papel regulador de PTP1B en el control de la actividad de c-Src quinasa.

Pathre et al (*J. Neurosci. Res.*, 63(2), 143-150 (2001)) describen que PTP1B regula la extensión de neurita mediada por moléculas de adhesión célula-célula y célula-matriz. Asimismo, Shock L. P et al. (*Mol. Brain. Res.*, 28(1), 110-16 (1995)) demuestran que un conjunto superpuesto distinto PTP se expresa en el cerebro en desarrollo y la glía de Muller retinal, incluidas dos PTP nuevas que pueden participar en la comunicación celular neural.

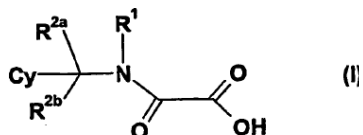
El receptor de insulina (RI) es el receptor de tirosina quinasa prototípico cuya unión y dimerización de ligandos resulta en autofosforilación en múltiples tirosinas. A continuación se produce el reclutamiento y la fosforilación de IRS1-4 (dependiendo del tejido) y PI3K. A pesar de que se conoce desde el siglo XIX que los compuestos que contienen vanadio alivian la diabetes, se comprendió recién hace poco tiempo que estos inhibidores estimulan la vía de señalización de insulina bloqueando la acción de PTP. Las pruebas de la participación del RI (receptor de insulina) e IRS-1 en este fenotipo fue que ambas proteínas muestran una mayor fosforilación de tirosina en los ratones con PTP1B mutada. Los datos disponibles sugieren que en particular PTP1B es un objetivo prometedor para el desarrollo de fármacos para tratar la diabetes y la obesidad (Brian P. Kennedy and Chidambaram Ramachandran; Protein Tyrosine Phosphatase-1B in Diabetes; *Biochemical Pharmacology*, Vol. 60,877-883, (2000)).

Otra proteína que participa en la obesidad es la Leptina. La leptina es una hormona peptídica que tiene un papel central en la alimentación y la adiposidad (*Leptin. Annu. Rev. Physiol.* 62 p.413-437 (2000) de Ahima R. S. et al.). Recientemente, se ha sugerido que PTP1B regula negativamente la señalización de leptina y proporciona un mecanismo mediante el cual puede regular la obesidad. Más aun, se sabe que inhibidores farmacológicos de PTP1B son prometedores como una alternativa o complemento de la leptina en el tratamiento de la obesidad debido a la resistencia a leptina (*Developmental Cell.*, vol.2, p.497-503 (2002)).

En el documento WO 02/18321, entre otros, se han propuesto varias moléculas pequeñas como inhibidores de PTP. Este documento divulga varios inhibidores de proteína tirosina fosfato de ácido amino (oxo) acético. El documento WO 01/19830 divulga varios otros inhibidores de ácido amino (oxo) acético de proteínas tirosina fosfatasa.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I)



5 así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₁₂), alqueno(C₂-C₁₂), alquino(C₂-C₁₂), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), alquil(C₁-C₁₂)-arilo o alquil(C₁-C₁₂)-heteroarilo, alqueno(C₂-C₁₂)-arilo o -heteroarilo, alquino(C₂-C₁₂)-arilo o -heteroarilo;

10 R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del otro del grupo que comprende o consiste en H o alquilo(C₁-C₁₂);

Cy es:

a) un grupo tienilo o fenilo sustituido con cualquiera de los siguientes:

- un fenilo
- un grupo oxadiazol;

15 • 1 o 2 restos seleccionados del grupo que consiste en -NH-CO-R³, -SO₂-NR³R³ o -CO-NR³R³, en el cual R³, R³ se seleccionan independientemente de H y alquilo(C₁-C₁₅);

b) fenilo sustituido con B-R⁴, en donde B es un grupo etinilo y R⁴ es alquil(C₁-C₁₂) fenilo;

c) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R¹ es -CH₂-A, siendo A fenilo o tienilo, opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, metoxi, hidroxilo, fenoxi, -NO₂ o trifluorometilo,

20 un tienilo, fenilo o bifenilo sustituido con -SO₂R³, -CO-NR³R³ en el cual R³ es H y R³ es alquilo(C₇-C₁₂) o alquilo(C₇-C₁₅); o

d) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo cicloalquilo,

25 un grupo fenilo o bifenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en -NH-CO-R³, -CO-NH-R³, o un grupo oxadiazol sustituido con R³, en donde R³ es alquilo(C₇-C₁₅).

Dichos compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglicemia, que comprenden diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP). Los compuestos de la presente invención son inhibidores de PTP.

30 Descripción detallada de la invención

En los siguientes párrafos se definen varios restos químicos que forman los compuestos de acuerdo con la invención y se aplican uniformemente en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición que indique expresamente lo contrario proporcione una definición más amplia.

35 "PTP" son proteínas tirosina fosfatasas e incluyen por ejemplo PTP1B, TC-PTP, PTP-□, DEP-1, LAR, SHP-1, SHP-2, GLEPP-1, PTP-□, PTP-μ, VHR, hVH5, LMW-PTP, PTEN.

"AlquiloC₁-C₁₂" o "alquiloC₁-C₁₅" se refiere a grupos alquilo monovalente de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 12 o 1 a 15 átomos de carbono. Este término es ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-hexilo, n-octilo, n-nonilo, n-dodecilo, tridecilo, pentadecilo, n-pentilo y similares en formas rectas o ramificadas de los mismos.

40 "Arilo" se refiere a un grupo carboxílico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). Arilo preferido incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

"AlquilC₁-C₁₂-arilo" se refiere a grupos alquiloC₁-C₁₂ que tienen un sustituyente arilo, que incluyen bencilo, fenetilo y similares.

5 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillo fusionado. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo; 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naptiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, fteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

"AlquilC₁-C₁₂ heteroarilo" se refiere a grupos alquiloC₁-C₁₂ que tienen un sustituyente heteroarilo, que incluye 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

15 "Alquenilo" se refiere a grupos alquenilo que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación de alquenilo. Grupos alquenilo preferibles incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.

"Alquinilo" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 2 a 18 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación de alquinilo, por ejemplo, etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), o -C≡CH-alquilo(C₂-C₁₆).

20 "Acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye "alquiloC₁-C₁₂", "arilo", "heteroarilo", "alquilC₁-C₁₂ arilo" o "alquilC₁-C₁₂ heteroarilo".

"Aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye "alquiloC₁-C₁₂", "arilo", "heteroarilo", "alquilC₁-C₁₂ arilo" o "alquilC₁-C₁₂ heteroarilo".

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R incluye "alquiloC₁-C₁₂" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilC₁-C₁₂ arilo" o "alquilC₁-C₁₂ heteroarilo". Grupos alcoxi preferidos incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.

25 "Alcoxycarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye "alquiloC₁-C₁₂" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilC₁-C₁₂ arilo" o "alquilC₁-C₁₂ heteroarilo".

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquiloC₁-C₁₂ o arilo o heteroarilo o "alquiloC₁-C₁₂ arilo" o "alquilC₁-C₁₂ heteroarilo".

30 "Acilamino" se refiere al grupo -NR(CO)R' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno o "alquilo C₁-C₁₂" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilC₁-C₁₂ arilo" o "alquilC₁-C₁₂ heteroarilo".

"Halógeno" se refiere a átomos de fluro, cloro, bromo y yodo.

"Sulfonilo" se refiere al grupo "-SO₂-R", en donde R se selecciona de H, "arilo", "heteroarilo", "alquiloC₁-C₁₂", "alquiloC₁-C₁₂" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO₂-CF₃, "alquilC₁-C₁₂ arilo" o "alquilC₁-C₁₂ heteroarilo".

35 "Sulfoxi" se refiere a un grupo "-S(O)-R", en donde R se selecciona de H, "alquiloC₁-C₁₂", "alquiloC₁-C₁₂" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, "arilo", "heteroarilo", "alquilC₁-C₁₂ arilo" o "alquilC₁-C₁₂ heteroarilo".

"Tioalcoxi" se refiere a grupos -S-R, donde R incluye "alquiloC₁-C₁₂" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilC₁-C₁₂ arilo" o "alquilC₁-C₁₂ heteroarilo". Grupos tioalcoxi preferidos incluyen tiometoxi, tioetoxi y similares.

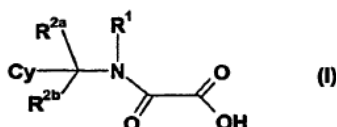
40 "Sales farmacéuticamente aceptables o complejos" se refiere a sales o complejos de los compuestos especificados más adelante de fórmula (I). Ejemplos de dichas sales incluyen, a modo no taxativo, sales de adición de base formadas por medio de la reacción de compuestos de fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tal como los seleccionados en el grupo que consiste en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), o con una alquilamina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales de amina derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etilendiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil morfolina, procaína, piperidina, piperazina y similares se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

50 También comprende sales que se forman a partir de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), así como sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglactámico, ácido sulfónico de naftaleno, ácido disulfónico de naftaleno y ácido poligalacturónico.

5 “Exceso enantiomérico” (ee) se refiere a los productos que se obtienen por síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que implica materiales de partida no racémicos y/o reactivos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva, por medio de la cual se proporciona un excedente de un enantiómero en el orden de al menos aproximadamente 52%. En ausencia de una síntesis asimétrica, por ejemplo, los ésteres correspondientes de las metilnamidas sustituidas de fórmula I, generalmente se obtienen productos racémicos que, sin embargo, tienen también una actividad inhibidora de PTP.

10 Dicha fórmula también comprende sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas, diastereoisómeros y sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la fórmula (I) son sales de adición de base formadas por la reacción de compuestos de fórmula (I) con bases farmacéuticamente aceptables como sales de N-metil-D-glucamina, trometamina, sodio, potasio o calcio de carbonatos, bicarbonatos o hidróxidos.

Los derivados de metilnamida sustituidos de acuerdo con la presente invención son aquellos de fórmula (I):



15 La fórmula (I) comprende también los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas, incluidos enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los sustituyentes R^1 , R^{2a} , R^{2b} y Cy en la fórmula (I) se definen de la siguiente forma:

20 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_{12}), alqueno(C_2-C_{12}), alquino(C_2-C_{12}), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), alquil(C_1-C_{12})arilo o alquil(C_1-C_{12})heteroarilo, alqueno(C_2-C_{12})arilo o heteroarilo, alquino(C_2-C_{12})arilo o heteroarilo.

En una realización preferida de la presente invención, R^1 es A, en donde A es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (de 3-8 miembros) o cicloalquilo (de 3-8 miembros), en particular un fenilo.

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del otro del grupo que comprende o consiste en H o alquilo(C_1-C_{12}), preferiblemente R^{2a} y R^{2b} son cada uno H.

25 Cy es

a) un grupo tienilo o fenilo sustituido con cualquiera de los siguientes:

- un fenilo;
 - un grupo oxadiazol;
 - 1 o 2 restos seleccionados del grupo que consiste en $-NH-CO-R^3$, $-SO-NR^3R^3$ o $-CO-NR^3R^3$, en el cual R^3 , R^3 se seleccionan independientemente de H y alquilo(C_1-C_{15});
- 30

b) fenilo sustituido con $B-R^4$, en donde B es un grupo etinilo y R^4 es alquil(C_1-C_{12}) fenilo;

c) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R^1 es $-CH_2-A$ siendo A fenilo o tienilo, opcionalmente sustituidos por ciano, halógeno, metoxi, hidroxilo, fenoxi, $-NO_2$ o trifluorometilo,

35 un tienilo, fenilo o bifenilo sustituido con $-SO_2R^3$, $-CO-NR^3R^3$ en el cual R^3 es H y R^3 es alquilo(C_7-C_{12}) o alquilo(C_7-C_{15}); o

d) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) o un grupo cicloalquilo,

un grupo fenilo o bifenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en $-NH-CO-R^3$, $-CO-NH-R^3$ o un grupo oxadiazol sustituido con R^3 , en donde R^3 es alquilo(C_7-C_{15}).

40 De acuerdo con una realización, R^3 es H y R^3 se selecciona del grupo que consiste en dodecilo, octilo, pentadecilo, tridecilo, (2-etil-)hexilo.

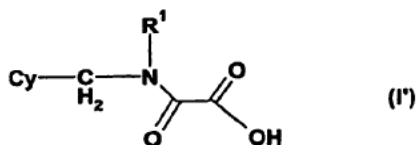
De acuerdo con otra realización, Cy se sustituye con $B-R^4$, en donde B es un grupo etinilo y R^4 es alquil(C_1-C_{12}) fenilo.

De acuerdo con otra realización, R^{2a} y R^{2b} son cada uno H, R^1 es $-CH_2-A$, siendo A fenilo o tienilo, opcionalmente

sustituido con ciano, halógeno, metoxi, hidroxilo, fenoxi, -NO₂, trifluorometilo, mientras que Cy es un tienilo, fenilo o bifenilo sustituido con -SO₂R³, -CO-NR³R³ en el cual R³ es H y R³ es alquilo(C₇-C₁₂), particularmente alquilo(C₈-C₁₂) y más particularmente un grupo dodecilo.

Alternativamente, R³ es alquilo(C₇-C₁₅), particularmente alquilo(C₈-C₁₅) y más preferiblemente un grupo dodecilo.

- 5 Los compuestos más preferidos son los de fórmula (I')



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo cicloalquilo;

- 10 Cy es un grupo fenilo o bifenilo sustituido con -NH-CO-R³, -CO-NH-R³ o un grupo oxadiazol sustituido con R³ en el cual R³ es alquilo(C₇-C₁₅), particularmente alquilo(C₈-C₁₅) y más particularmente un grupo dodecilo.

Los compuestos intermediarios o profármacos que pueden transformarse para producir los derivados de metilnamida sustituidos de fórmula (I) por hidrólisis son ésteres de los compuestos de las fórmulas (I-1) y (I-2) e incluyen los siguientes:

- 15 bencil 4-({bencil[etoxi(oxo)acetil]amino}metil)benzoato
 etil (bencil{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato
 bencil 4-({[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}metil)benzoato
 etil oxo{{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}acetato
 etil {{4-[(dodecil)(metil)amino]carbonil}bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino)-(oxo)acetato
- 20 *tert*-butil 4-{{4-[(benciloxi)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)acetil]amino}piperidina-1-carboxilato
tert-butil 4-{{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)acetil]amino}piperidina-1-carboxilato
 etil {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato
 etil {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[3-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato
tert-butil 4-{{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)-acetil]amino}-metil}-piperidina-1-carboxilato
- 25 etil {{4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino)-(oxo)-acetato
 etil {{4-aminobencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato
 etil oxo{{4-(tridecanoilamino)bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato
 etil [bencil(4-[[4-(hexiloxi)benzoil]amino]bencil)amino](oxo)acetato
 etil (bencil{4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]bencil}amino)(oxo)acetato
- 30 etil [(4-aminobencil)(bencil)amino](oxo)acetato
 etil oxo{{4-(trifluorometil)bencil}[4-(undec-10-enoilamino)bencil]amino}acetato
 etil oxo{{4-[(9E)-tetradec-9-enoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}-acetato
 etil {bencil[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acetato
 etil {{4-[(2-hidroxidodecil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino)-(oxo)-acetato
- 35 etil oxo{{4-(trifluorometil)bencil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-amino}-acetato
 etil {{5-[(dodecilamino)sulfonil]tien-2-il}metil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acetato

terc-butil 4-({4-[(benciloxi)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)acetil]amino)-metil)-piperidina-1-carboxilato
 etil [{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{1-[(4-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il}metil]amino}(oxo)acetato
 etil [{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}1-(1-naftil)etil]amino}(oxo)acetato
 etil (bencil{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino}(oxo)acetato
 5 etil [bencil{5-[(dodecilamino)sulfonil]tien-2-il}metil]amino}(oxo)acetato
terc-butil 4-({4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)acetil]amino)metil)-piperidina-1-carboxilato
 etil [{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(piperidin-4-ilmetil)amino}(oxo)acetato
 etil [ciclopentil{5-[(dodecilamino)sulfonil]tien-2-il}metil]amino}(oxo)acetato

Otro aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) como medicamento.

10 Derivados de metilnamida sustituidos preferidos son aquellos en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno H, R^1 es $-CH_2-A$, siendo A fenilo o tienilo, opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, metoxi, hidroxilo, fenoxi, $-NO_2$, trifluorometilo, Cy es un tienilo, fenilo o bifenilo sustituido con $-SO_2R^3$, $-CO-NR^3R^3$ en el cual R^3 es H y R^3 es alquilo(C_7-C_{15}), particularmente alquilo(C_8-C_{15}) y más particularmente un grupo dodecilo.

15 Derivados de metilnamida sustituidos particularmente preferidos son aquellos en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno H, R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo que puede estar sustituido con alquilo(C_1-C_6) o un grupo cicloalquilo, Cy es un grupo fenilo o bifenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en $-NH-CO-R^3$, $-CO-NH-R^3$, o un grupo oxadiazol sustituido con R^3 , en donde R^3 es alquilo(C_7-C_{15}), particularmente alquilo(C_8-C_{15}) y más particularmente un grupo dodecilo.

20 Los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglicemia que comprenden diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad o síndrome de ovario poliquístico (SOP).

En una realización, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son particularmente útiles en el tratamiento y/o prevención de la diabetes tipo II, obesidad y para la regulación del apetito en mamíferos.

25 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son adecuados para la modulación de la actividad de PTP, en particular de PTP1B. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos que son mediados por PTP, en particular de PTP1B. Dicho tratamiento implica la modulación, notoriamente la regulación hacia abajo o la inhibición, de PTP, particularmente de PTP1B.

30 Otro aspecto de la presente invención está relacionado con una composición farmacéutica que comprende un derivado de metilnamida de acuerdo con la Fórmula (I) y al menos otro fármaco (en particular un agente antidiabetes). En una realización, los otros agentes para la diabetes se seleccionan del grupo que comprende o consiste en insulina (o imitadores de insulina), inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de alfa-glucosidasa, agentes de sulfonilurea, biguanidas (por ejemplo, metformina), tiazolidinas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona, cf. WO 02/100396) o agonistas de PPAR, o inhibidores de c-Jun Quinasa o GSK-3.

35 Las insulinas útiles con el método de la presente invención incluyen insulinas de acción rápida, insulinas de acción intermedia, insulinas de acción prolongada y combinación de insulinas de acción intermedia y rápida.

Inhibidores de aldosa reductasa útiles en el método de la presente invención incluyen aquellos conocidos en la técnica. Estos incluyen la lista no taxativa de:

- 40 a) los compuestos de espiro-isoquinolina-pirrolidina tetrona divulgados en la Patente de los Estados Unidos No. 4.927.831 (Malamas), que incluye ARI-509, también conocido como minalrestat o Espiro [[isoquinolina-4(1H), 3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona y análogos de los mismos,
- b) 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-(9CI);
- c) los compuestos de la Patente de los Estados Unidos No. 4.439.617, que incluye Tolrestat, también conocido como Glicina, N-[[6-metoxi-5-(trifluorometil)-1-naftalenil]tioxometil]-N-metilo-(9CI) o AY-27773 y análogos de los mismos;
- 45 d) Sorbinil (Registro No. 68367-52-2), también conocido como Espiro[4H-1-benzopirran-4,4'-imidazolina]-2'5'-diona, 6-fluoro-2,3-dihidro-, (4S)-(9CI) o CP 45634;
- e) Metosorbinil;

- f) Zopolrestat, que es Ácido 1-ftalazinaacético, 3,44-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-(9CI) (Registro No. 110703-94-1);
- g) Epalrestat, que es Ácido 3-tiazolidinaacético, 5-[(2E)-2-metil-3-fenil-2-propeniliden]-4-oxo-2-tioxo-, (5Z)-(9CI) (Registro No. 82150-09-9);
- 5 h) Zenarestat (Registro No. 112733-40-6) o ácido 3-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]-7-cloro-3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolina acético;
- i) Imirestat, también conocido como 2,7-difluoroespino(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona;
- j) Ponalrestat (Registro No. 72702-95-5), que es Ácido 1-ftalazinaacético, 3-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]3,4-dihidro-4-oxo-(9CI) y también conocido como Stalil o Statil;
- 10 k) ONO-2235, que es Ácido 3-tiazolidinaacético, 5-[(2E)-2-metil-3-fenil-2-propeniliden-4-oxo-2-tioxo-, (5Z)-(9CI);
- l) GP-1447, que es {ácido 3-[(4,5,7-trifluorobenzotiazol-2-il)metil]-5-metilfenilacético};
- m) CT-112, que es 5-(3-etoxi-4-pentiloxifenil)-2,4-tiazolidindiona;
- 15 n) BAL-ARI 8, que es Glicina, N[(7-fluoro-9-oxo-9H-xanten-2-il)sulfonil]-N-metil-(9CI), Reg. No. 124066-40-6);
- o) AD-5467, que es ácido 2,3-dihidro-2,8-bis(1-metiletil)-3-tioxo-4H-1,4-benzoxazina-4-acético de la forma de sal de cloruro (Ácido 4H-1,4-benzoxazina-4-acético, 2,3-dihidro-2,8-bis(1-metiletil)-3-tioxo-(9CI);
- p) ZD5522, que es (3',5'-dimetil-4'-nitrometilsulfonil-2-(2-tolil)acetanilida);
- 20 q) ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-tioxo-2H-1,4-benzoxazina-4-acético;
- r) 1-[(3-bromo-2-benzofuranil)sulfonil]-2,4-imidazolidinadiona (M-16209),
- s) NZ-314, que es Ácido 1-imidazolidinaacético, 3-[(3-nitrofenil)metil]-2,4,5-trioxo-9(CI) (Registro No.128043-99-2),
- t) ácido 1-ftalazinaacético, 3,4-dihidro-4-oxo-3-[(5-trifluorometil)-2-benzotiazolil]-metilo];
- 25 u) M-79175, que es Espiro[4H-1-benzopiran-4,4'-imidazolidina]-2',5'-diona; 6-fluoro-2,3-dihidro-2-metil-, (2R, 4S)-(9CI);
- v) SPR-210, que es Ácido 2H-1,4-benzotiazina-2-acético, 3,4-dihidro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-benzotiazolil)metil]-(9CI);
- 30 w) Espiro[pirrolidina-3,6'(5'H)-pirrolo[1,2,3-de][1,4]benzoxazina]-2,5,5'-triona, 8'-cloro-2'-3'-dihidro-(9CI) (también conocido como AND 138 u 8-cloro-2',3'-dihidroespino[pirolizina-3,6'(5H)-pirrolo[1,2,3-de]-[1,4]benzoxazina]2,5,5'-triona);
- x) 6-fluoro-2,3-dihidro-2',5'-dioxo-(2S-cis)-espino[4H-1-benzopiran-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida (también conocida como SNK-860);

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de uno o más de estos compuestos.

- 35 Entre los inhibidores de aldosa reductasa preferidos se encuentran minalrestat, Tolrestat, Sorbinil, Metosorbinil, Zopolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Imirestat y Ponalrestat o las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de alfa-glucosidasa útiles para el método de la presente invención incluyen miglitol o acarbosa o la forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 Agentes de sulfonilurea útiles con el método de la presente invención incluyen glipizida, Gliburida (Glibenclamida) Clorpropamida, Tolbutamida, Tolazamida y Glimepirida o las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

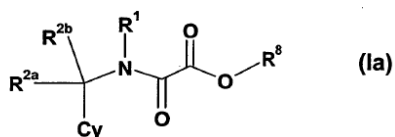
- 45 Preferiblemente, dicho agente farmacéuticamente activo complementario se selecciona del grupo que consiste en una insulina de rápida acción, una insulina de acción intermedia, una insulina de acción prolongada, una combinación de insulinas de acción intermedia y rápida, Inalrestat, Tolrestat, Sorbinil, Metosorbinil, Zopolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Imirestat, Ponalrestat, ONO-2235, GP-1447, CT-112, BAL-ARI 8, AD-5467, ZD5522, M-16209, NZ-314, M-79175, SPR-210, ADN 138 o SNK-860, Miglitol, Acarbosa, Glipizida, Gliburida, Clorpropamida,

Tolbutamida, Tolazamida o Glimepirida.

Otro objeto adicional de la invención es un proceso para preparar derivados de metilenamida sustituidos de acuerdo con la fórmula I.

5 Los derivados de metilenamida sustituidos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.) también pueden utilizarse otras condiciones experimentales, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica por medio de procedimientos de optimización de rutina.

10 Los compuestos de fórmula (Ia) se obtienen por medio de los siguientes métodos y procedimientos generales.



Los sustituyentes de (Ia) son como se definió anteriormente y R^8 es H, alquilo (C_1-C_6) o un grupo cicloalquilo (de 3-8 miembros).

15 En general, los derivados de metilamida sustituidos de acuerdo con la fórmula general (I) pueden obtenerse por medio de varios procesos, utilizando tanto protocolos de química de fase en solución como de fase sólida. Dependiendo de la naturaleza de Cy, R^1 , R^{2a} , R^{2b} y R^8 , algunos procesos se preferirán antes que otros, siendo el experto en la técnica quien asuma esta selección del proceso más adecuado.

Preparación utilizando fase en solución:

20 En general, el derivado de metilenamida sustituido de fórmula (I) puede obtenerse por la síntesis inicial de los ésteres (Ia) y su hidrólisis posterior para dar origen al derivado de metilenamida sustituido de la fórmula general (I).

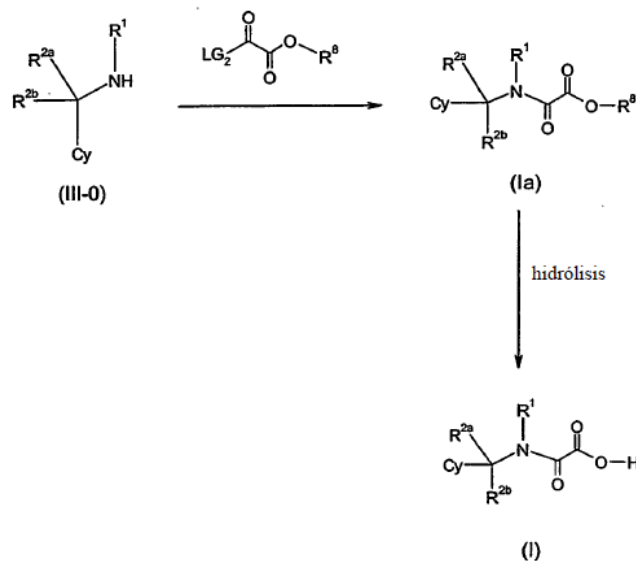
a) Derivados de metilenamida sustituidos por carboxamida y sulfonamida de fórmula (I)

25 A continuación se ilustrará la preparación general de derivados de metilenamida sustituidos por carboxamida y sulfonamida de fórmula (I), en donde R^1 , R^{2a} , R^{2b} y Cy son como se definió anteriormente (ver el Esquema A a continuación).

30 Los derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I) pueden prepararse acoplando los derivados de ácido carboxílico correspondientes ($LG_2-CO-CO-R^8$), en donde LG_2 es un grupo saliente adecuado -incluidos Cl, N-hidroxisuccinimida o benzotriazol-1-ilo- y la amina primaria o secundaria $Cy-CR^{2a}R^{2b}-NHR^1$. La preparación de dichos derivados de amida se lleva a cabo utilizando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para preparar un enlace amida a partir de una amina y un ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, cloruro de ácido), con agentes de acoplamiento estándar, tales como, por ejemplo, DIC, EDC, TBTU, DECP, DCC, PyBOP®, cloroformiato de isobutilo y otros en presencia o no de bases tales como TEA, DIEA, NMM en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF. Las metilenamidas sustituidas de fórmula (Ia) se someten entonces a hidrólisis utilizando hidróxido (por ejemplo, NaOH) y conduciendo a los compuestos deseados de

35 Fórmula (I).

Esquema A



La preparación general de acuerdo con la invención también incluye compuestos de Fórmula (I), en los cuales Cy se sustituye particularmente por $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^3$ o $-\text{SO}_2-\text{R}^3\text{R}^{3'}$ como se describe en los esquemas a continuación, en donde R^3 y $\text{R}^{3'}$ son como se definió anteriormente, y en donde las transformaciones químicas de los compuestos de fórmula (Ia) también permiten la obtención de los compuestos de fórmula (I).

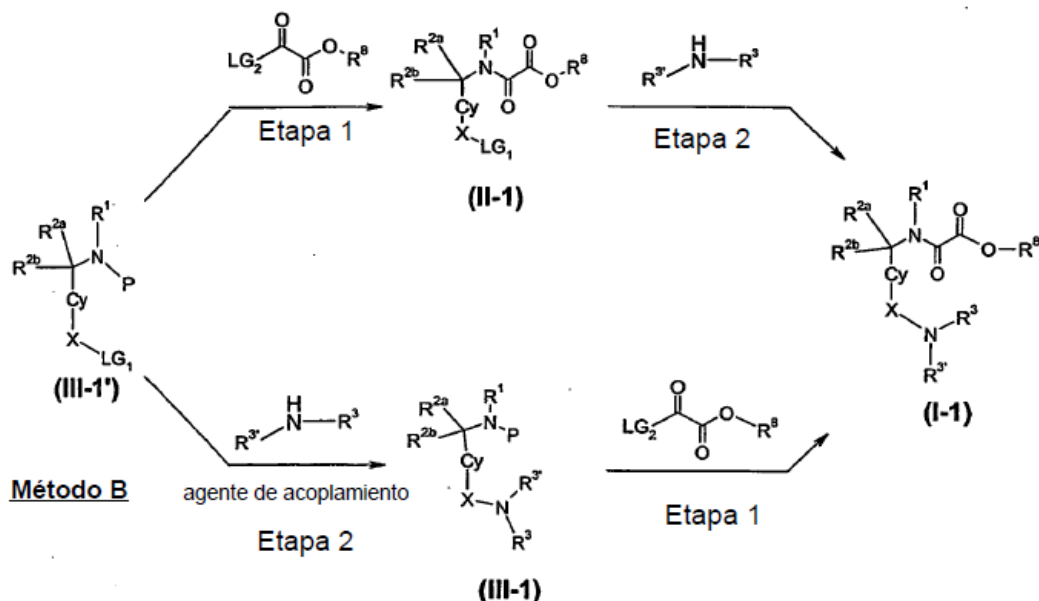
b) Derivados de metilenamida sustituidos por carboxamida y sulfonamida de fórmula (I-1)

A continuación se ilustrará la preparación general de derivados de metilenamida sustituidos por carboxamida y sulfonamida de fórmula (I-1), es decir, compuestos de fórmula (I), en donde Cy es como se definió anteriormente y se sustituye con $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$ ($\text{X} = -\text{CO}-$) o $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$ ($\text{X} = -\text{SO}_2-$) (ver el Esquema 1 más adelante).

- 10 Los derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I-1), en donde Cy se sustituye con $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$, pueden prepararse a partir de los derivados de ácido carboxílico correspondientes (II-1), en donde LG_1 es un grupo saliente adecuado -que incluye OH, Cl, O-alquilo u O-aralquilo- y a partir de una amina primaria o secundaria $-\text{NHR}^3\text{R}^{3'}$, en donde R^3 , $\text{R}^{3'}$ se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en H, alquilo(C_1-C_{15}), alquenilo(C_2-C_{12}), alquinilo(C_2-C_{12}), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), alquil(C_2-C_{12}) arilo o heteroarilo, alquenil(C_2-C_{12}) arilo o heteroarilo, alquinil(C_2-C_{12}) arilo o heteroarilo. Más adelante en los Ejemplos se proporciona un protocolo general para dicha preparación (ver el Método A), utilizando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para preparar un enlace amida a partir de una amina y un ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, cloruro de ácido), con agentes de acoplamiento estándar, tales como, por ejemplo, DIC, EDC, TBTU, DECP, DCC, PyBOP®, cloroformiato de isobutilo u otros en presencia o no de bases tales como TEA, DIEA, NMM, en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF.

Metilnamidas sustituidas de fórmula (I-1), en donde Cy se sustituye con $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$ ($\text{X} = -\text{SO}_2-$) también pueden prepararse a partir de los derivados de ácido sulfónico correspondientes (II-1), en donde LG_1 es un grupo saliente tal como, por ejemplo, OH, Cl, O-Alquilarilo u O-Alquilo, y una amina primaria o secundaria $\text{NHR}^3\text{R}^{3'}$ (ver Esquema 1; Método A).

Esquema 1

Método A

Los derivados de ácido carboxílico y ácido sulfónico (II-1) (en donde X = -CO- o -SO₂-) pueden obtenerse a partir de la amina correspondiente (III-1'), en donde P = H, por acoplamiento con el éster como se indica en la Etapa 1. De ese modo, LG₂ es un grupo saliente (por ejemplo, Cl, N-hidroxisuccinimida, benzotriazol-1-ilo).

Dichas aminas (III-1'), en las cuales P es H, pueden obtenerse por medio de la desprotección de su forma protegida correspondiente, en donde P es un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o Fmoc. Para todos los métodos de protección y desprotección, ver Philip J. Kocienski, en "*Protecting Groups*", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994, y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ra edición, John Wiley & Sons Inc., 1999 (NY).

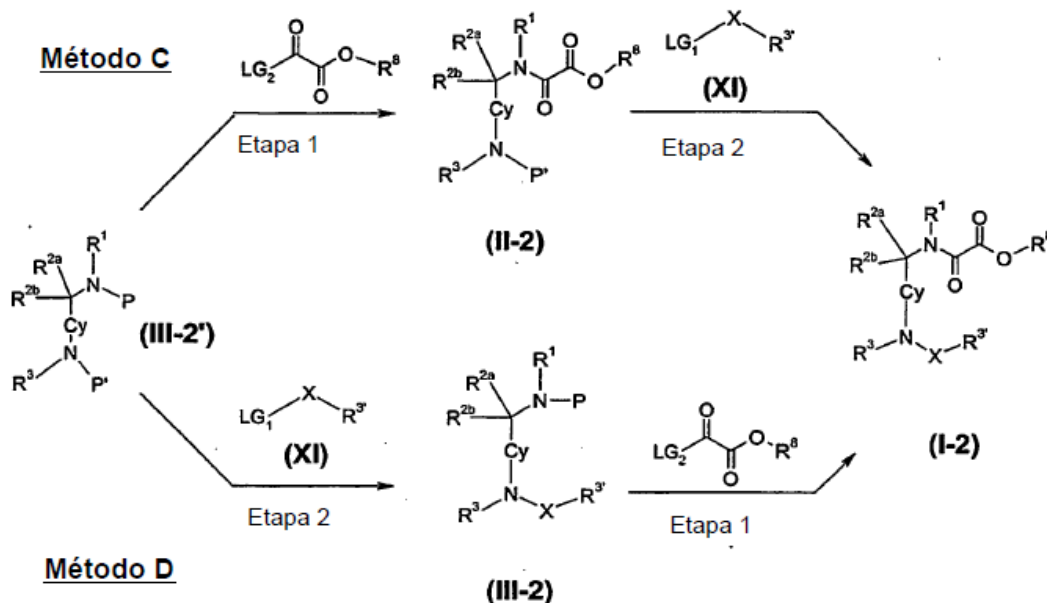
De acuerdo con otro proceso, las metilenamidas sustituidas de fórmula (I-1), en donde Cy se sustituye con -CO-NR³R³ o -SO₂NR³R³ (X = -CO- o -SO₂-), pueden prepararse a partir de las aminas correspondientes (III-1) por medio de acoplamiento con el éster LG₂-CO-CO-OR⁸ en donde R⁸ es un grupo alquilo y LG₂ es un grupo saliente tal como por ejemplo Cl, N-hidroxisuccinimida o benzotriazol-1-ilo, tal como se describió anteriormente en el Esquema 1 (Método B).

Los compuestos (III-1), en donde P es H o cualquier grupo protector tal como Boc o Fmoc, pueden prepararse mediante la adición de los correspondientes derivados de ácido carboxílico o ácido sulfónico (III-1') (X = -CO-, X = -SO₂- respectivamente), por medio de lo cual LG₁ es un grupo saliente tal como por ejemplo OH, Cl u O-alquilo, con aminas primarias NHR³R³ siguiendo protocolos de química de fase en solución tales como los que se describen en los Ejemplos y se muestran en el Esquema 1 (Método B).

c) Derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I-2)

De acuerdo con otro proceso, los derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I-2), es decir, derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I), en donde Cy se sustituye con -NR³COR³ y R³ y R³ son como se definió anteriormente, pueden prepararse a partir de la amina correspondiente (II-2), en donde P' es H, y LG₁-CO-R³ (XI) (X = -CO-) siguiendo los protocolos descritos en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 2 (Método C). LG₁ es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, Cl, OH u O-alquilo.

Esquema 2



Las aminas de fórmula (II-2), en donde P' es H, pueden obtenerse por la desprotección de su forma protegida correspondiente, en donde P' es un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o Fmoc.

- 5 Las aminas de fórmula (II-2), en donde P' es H o cualquier grupo protector tal como Boc o Fmoc, pueden obtenerse a partir de la amina correspondiente (III-2'), en donde P es H, por medio del acoplamiento con el éster como se indica en la Etapa 1. De ese modo, LG₂ es un grupo protector (por ejemplo, Cl, N-hidroxisuccinimida, benzotriazol-1-ilo).

Dichas aminas (III-2'), en donde P es H, pueden obtenerse por la desprotección de su forma protegida correspondiente, en donde P es un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o Fmoc.

- 10 De acuerdo con una realización, los derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I-2), en donde Cy es como se definió anteriormente, pueden estar sustituidos por -NR³COR³ y pueden prepararse a partir de las aminas correspondientes (III-2), en donde P es H, por medio de acoplamiento del éster LG₂-CO-COOR⁸, en donde R⁸ es alquilo (C₁-C₆), preferiblemente etilo o metilo, y LG₂ es un grupo saliente como se describió anteriormente (ver el Esquema 2 (Método D)).

- 15 Las aminas (III-2), en donde P es H, pueden obtenerse por medio de la desprotección de su forma protegida correspondiente, en donde P es un grupo protector tal como Boc o Fmoc.

- 20 Los compuestos (III-2), en donde P es H o cualquier grupo protector tal como Boc o Fmoc, se preparan por medio de la adición de las aminas correspondientes (III-2'), en donde P' es H, con derivados de fórmula LG₁-CO-R³ (XI) (X = -CO-), por medio de lo cual LG₁ es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, Cl, OH u O-alquilo siguiendo los protocolos descritos en los Ejemplos y como se muestra anteriormente en el Método D.

- 25 Los compuestos de fórmula (I-2), en donde X es diferente de la funcionalidad carbonilo pueden prepararse reemplazando los compuestos de fórmula (XI) por aquellos que contienen los grupos funcionales apropiados, por ejemplo, cloruros de sulfonilo, isocianatos, isotiocianatos, cloroformatos, haluros de alquilo sustituidos, epóxidos y otros para proporcionar sulfonamida, urea, tiourea, carbamato, derivados de alquilo sustituidos, α, β-aminoalcoholes sustituidos u otros, respectivamente.

d) Preparación de los compuestos precursores de fórmula (I-3)

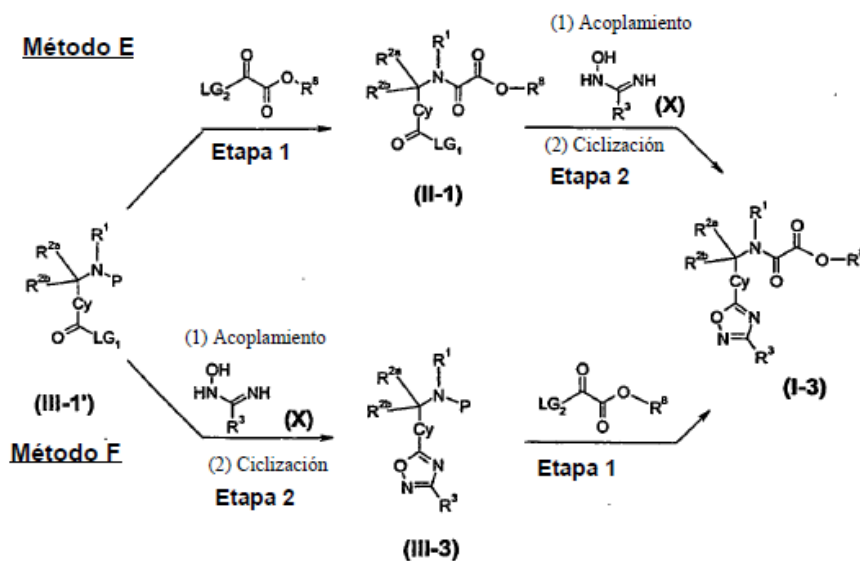
- 30 De acuerdo con otro proceso, los derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I-3), es decir, derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I), en donde Cy se sustituye con un oxadiazol (como un ejemplo para un heteroarilo) y R³ es como se definió anteriormente, pueden prepararse a partir del derivado ácido correspondiente de fórmula (II-1), en donde LG₁ es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, Cl, OH u O-alquilo e oxima de imida de fórmula (X) siguiendo protocolos tales como los que se describen en los Ejemplos y se muestran en el Esquema 3 (Método E). Por lo tanto, los derivados de ácido de partida de fórmula (II-1) se hacen reaccionar con oxima de imida de fórmula (X) utilizando agentes de acoplamiento estándar, tales como DIC, EDC, TBTU, DECP, DCC, PyBOP®, cloroformiato de isobutilo y otros en un disolvente adecuado tal como DCM, seguido de exposición a una base, tal como piridina, para promover la ciclización que proporciona el oxadiazol de fórmula (I-3).
- 35

De acuerdo con un proceso alternativo, las metilenamidas sustituidas de fórmula (I-3) pueden prepararse a partir de las aminas correspondientes (III-3) por medio del acoplamiento con el éster $\text{LG}_2\text{-CO-CO-OR}^8$ en donde R^8 es un grupo alquilo o cicloalquilo y LG_2 es un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl, N-hidroxisuccinimida o benzotriazol-1-ilo, tal como se describe en el Esquema 3 (Método F).

- 5 Los compuestos (III-3), en donde P es H, pueden obtenerse por medio de la desprotección de su forma protegida correspondiente, en donde P es un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o Fmoc.

Los compuestos (III-3), en donde P es H o cualquier grupo protector tal como Boc o Fmoc, pueden prepararse a partir de su precursor de fórmula (III-1') y oxima de amida de fórmula (X) siguiendo los protocolos tales como los que se describen en los Ejemplos y se muestran en el Esquema 3 (Método F).

10 Esquema 3



e) Preparación de los compuestos precursores de fórmula (I-4)

- 15 De acuerdo con otro proceso, los derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I-4), es decir, derivados de metilenamida sustituidos de fórmula (I), en donde Cy se sustituye con X, y X es un átomo de halógeno (por ejemplo, Br, I, Cl) o un grupo saliente adecuado tal como $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, pueden prepararse a partir del derivado ácido correspondiente de fórmula (II-4), siguiendo protocolos tales como los que se describen en los Ejemplos y se muestran en el Esquema 4 (Método G).

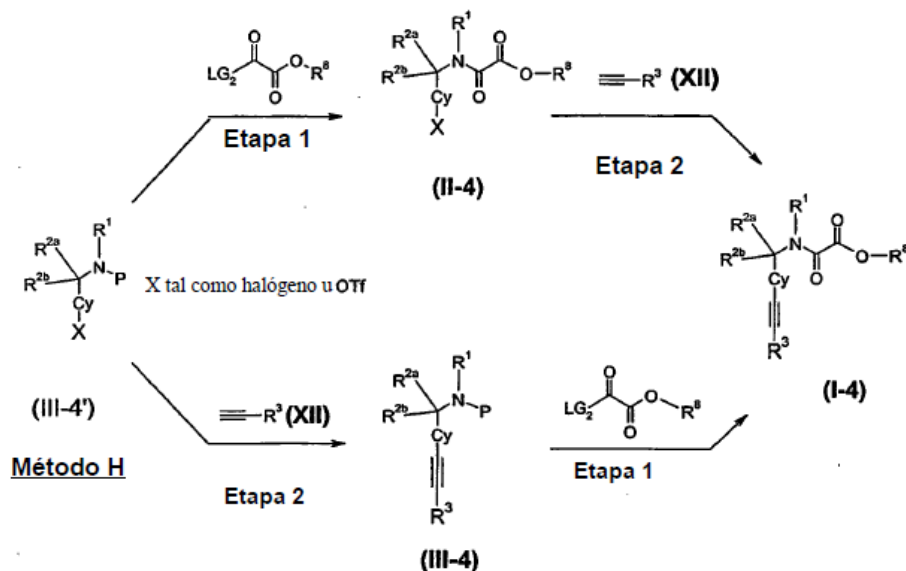
- 20 Por lo tanto, los derivados de fórmula (II-4) pueden hacerse reaccionar con una alquina sustituida de fórmula (XII) en presencia o no de aditivos, tales como sales de cobre (I) junto con catalizadores de paladio (por ejemplo, tetrakis (trifenilfosfina) paladio, y aminas (por ejemplo, trietilamina). Las condiciones preferidas implican el uso de bromuro de cobre (I), tetrakis (trifenilfosfina) paladio en trietilamina, por ejemplo 90°C .

- 25 De acuerdo con otro proceso, las metilenamidas sustituidas de fórmula (I-4) pueden prepararse a partir de las aminas correspondientes (III-4) por medio del acoplamiento con el éster $\text{LG}_2\text{-CO-CO-OR}^8$ en donde R^8 es un grupo alquilo y LG_2 es un grupo saliente tal como Cl, N-hidroxisuccinimida o benzotriazol-1-ilo, tal como se describe en el Esquema 4 (Método H).

Los compuestos (III-4), en donde P es H, pueden obtenerse por la desprotección de su forma protegida correspondiente, en donde P es un grupo protector (por ejemplo, Boc o Fmoc).

- 30 Los compuestos (III-4), en donde P es H o cualquier grupo protector (por ejemplo Boc o Fmoc), pueden prepararse a partir de su precursor de fórmula (III-4') y una alquina de fórmula (XII) siguiendo protocolos tal como se describe en los Ejemplos y se muestra en el Esquema 4 (Método H).

Esquema 4

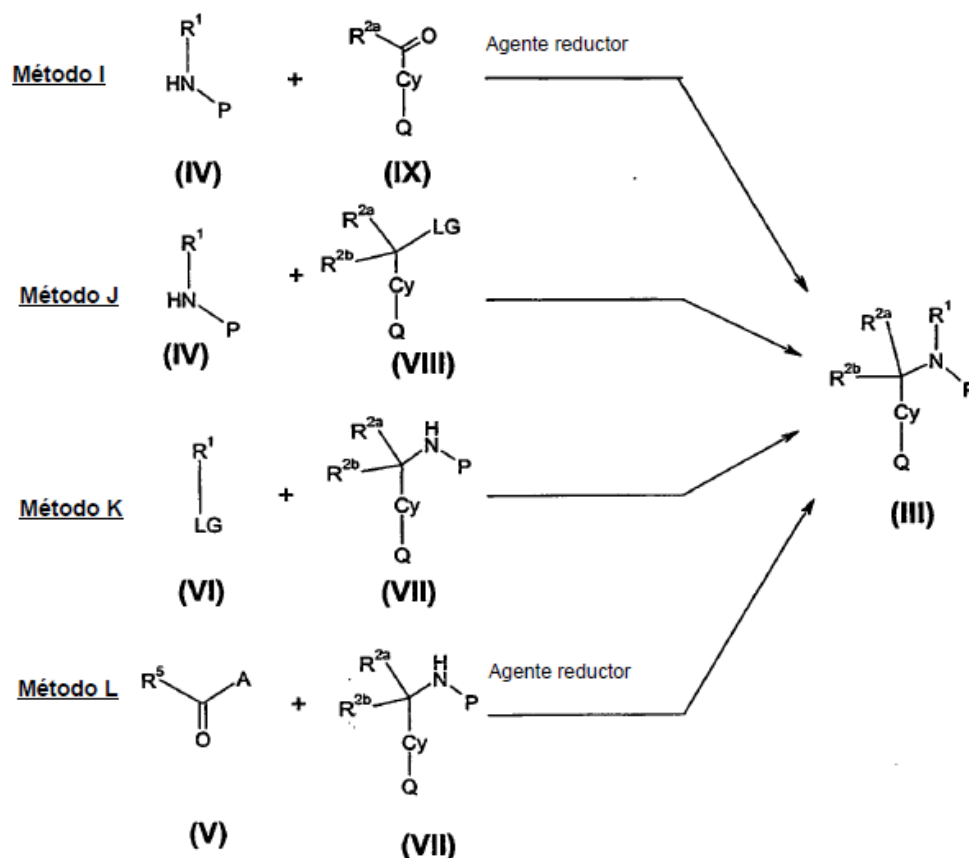
Método G

f) Preparación de los compuestos precursores de fórmula (III)

Los compuestos precursores de las fórmulas (III), (incluidas III-1', III-1, III-2', III-2, III-3, III-4 o III-4') mencionados en los Esquemas 1, 2, 3 y 4, en donde Cy puede estar sustituido con un resto Q, como un arilo sustituido o insustituido o heteroarilo sustituido o insustituido, por ejemplo, un oxadiazol, un resto cicloalquilo sustituido o insustituido o -CO-NR³R^{3'}, -COOR³, -NP³R^{3'}, -NR³COR^{3'}, -CO-LG₁, -SO₂NR³R^{3'}, -C≡C-R³ en donde R³ y R^{3'} pueden estar sustituidos independientemente uno del otro, alquilo(C₁-C₁₅) sustituido o insustituido o X en donde X es como se define en e), pueden prepararse a partir de los precursores correspondientes de fórmulas (VII), (VIII) o (IX) utilizando una variedad de estrategias sintéticas para las cuales se indican algunos ejemplos en el Esquema 5 a continuación.

- Los compuestos de fórmula (III), en donde 2R^b es H, pueden prepararse, por ejemplo, por alquilación de las aminas (IV), en donde R¹ es como se definió anteriormente y en donde P es H o un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, Boc o Fmoc, con los derivados de carbonilo (IX), en donde R^{2a} es como se definió anteriormente. La reacción (ver el Esquema 5, Método I) puede llevarse a cabo en presencia de un agente reductor adecuado, entre los que se incluyen NaBH(OAc)₃, NaBH₃CN, NaBH₄ o hidrógeno y un catalizador apropiado tal como Pd/C o PtO₂.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por alquilación de aminas de fórmula (IV) con los derivados de fórmula (VIII), en donde LG es un grupo saliente adecuado que incluye Cl, Br, I, OH, OMs, OTs (ver el Método J). R^{2a} y R^{2b} son como se definió anteriormente.
- Además, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por alquilación de aminas de fórmula (VII) con los agentes alquilantes de fórmula (VI), en donde LG es el grupo saliente mencionado anteriormente (Esquema 5, Método K).
- Otra alternativa adicional se presenta en el Esquema 5, Método L. Esta realización ilustra la preparación de compuestos de fórmula (III) por alquilación de las aminas de fórmula (VII) con derivados de carbonilo (V), en donde A es como se definió anteriormente, en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, NaBH(OAc)₃, NaBH₃CN, NaBH₄ o hidrógeno con un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, Pd/C o PtO₂, para proporcionar compuestos de fórmula (III), en donde R¹ es -CH-R⁵-A en el cual R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₁₂), preferiblemente alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₁₂), alquino(C₂-C₁₂), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), alquil(C₁-C₁₂)-arilo o alquil(C₁-C₁₂)-heteroarilo, alquenoil(C₂-C₁₂)-arilo o -heteroarilo, alquinoil(C₂-C₁₂)-arilo o -heteroarilo.

Esquema 5



Los compuestos precursores de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) están disponibles comercialmente o son fácilmente obtenibles a partir de materiales de partida comerciales tales como aquellos seleccionados de:

- 5 (dl)-trans-2-benciloxiciclopentilamina, 1-(1-naftil)etilamina, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, óxido de 1,2-dodecileno, 1-aminoindano, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol, 2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol, 2-(2,4,6-trimetil-fenil)-etilamina, 2-(3-clorofenil)etilamina, 2-(3-metoxifenil)etilamina, 2-(4-bifenil)etilamina, 2-(4-metoxifenil)etilamina, 2,2-difeniletilamina, 2-amino-1-metoxipropano, 2-fluorobenzaldehído, 2-formiltiazol, 2-morfolino-1,3-tiazol-5-carbaldehído, 2-fenoxifenilamina, clorhidrato de éster etílico de 2-fenilglicina, 2-piridinacarboxaldehído, clorhidrato de 2-quinoxalóilo, 2-tiofenocarboxaldehído, 3-(benciloxi)anilina, 3-(trifluorometil)benzaldehído, 3,3-difenilpropilamina, 3,5-diclorobencilamina, 3-aminofenil trifluorometil sulfona, 3-carboxibenzaldehído, 3-clorobenzaldehído, 3-cianobenzaldehído, 3-hidroxibenzaldehído, clorhidrato de 3-yodobenzoilo, 3-nitrobenzaldehído, bromhidrato de 3-fenilbencilamina, 3-fenilpropilamina, 3-piridinacarboxaldehído, 3-tiofenocarboxaldehído, 4-(1,2,3-tiadiazol-4-ilo), clorhidrato de bencilamina, 4-(aminometil)-1-N-Boc-anilina, 4-(dimetilamino)fenil isocianato, 4-(metil-sulfonyl)benzaldehído, 4-(trifluorometil)bencilamina, 4-amino-1-bencilpiperidina, 4-benzamidobencilamina, 4-bromoanilina, cloruro 4-clorometilbenzoilo, 4-cloro-benzaldehído, 4-cianobenzaldehído, 4-dimetilaminobenzaldehído, ácido 4-formil-benzoico, éster bencilico de ácido 4-formil-benzoico, 4-hidroxibenzaldehído, cloruro de 4-metoxibenceno-sulfonyl, 4-nitrobenzaldehído, clorhidrato de 4-n-pentilbencilamina, clorhidrato de 4-pentil-bencilamina, 4-fenoxianilina, 4-fenoxibenzaldehído, 4-fenoxi-bencilamina, 4-fenoxifenilamina, 4-fenilbutilamina, 4-piridinacarboxaldehído, ácido 4-tolil borónico, ácido 5-formil-2-tiofenocarboxílico, 6-(trifluorometil)piridina-3-carboxaldehído, anilina, benzaldehído, benzoilperóxido, bencilamina, éster etílico de ácido cloro-oxo-acético, cloruro de cis-delta 9-trans-tetradecenoilo, ciclohexil isocianato, ciclopentanona, ácido dl-3-amino-3-fenilpropiónico, dl-alfa-metil-bencil-amina, dodecilamina, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico, cloruro de hexanoilo, isopropilamina, monohidrato de hidróxido de litio, éster t-butílico de 1-fenilglicina, metil 4-formilbenzoato, N-bromo-succinimida, octilamina, p-anisalaldehído, pentadecilamina, piperonal, piperonilamina, cianoborohidrato de sodio, triacetoxiborohidrato de sodio, yoduro de tetrabutilamonio, cloruro de tetradec-9-enoilo, tetrakis-trifenilfosfina paladio(0), tiofeno-2-etilamina, clorhidrato de trans-2-fenil-ciclopropilamina, cloruro de trans-3-(trifluorometil)cinamoilo, ácido tridecanoico, cloruro de tridecanoilo.

Un proceso preferido para preparar compuestos de fórmula (III) se indica en el Esquema 5 anterior, Método I. Allí, la aminación reductora de compuestos de carbonilo de fórmula (IX), en donde Q es -COO-Bn, se lleva a cabo con aminas de fórmula (IV) y un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en un disolvente adecuado tal como DCE o THF. El proceso, por lo tanto, proporciona la amina de fórmula (III), en donde Q es C(O)OBn.

De acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 1 (Método A), la amina resultante (III) se acopla con un éster $LG_2-CO-COO-R^8$, en donde R^8 es un alquilo o cicloalquilo (C_1-C_6), preferiblemente etilo o metilo, y LG_2 es un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl, en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente aprótico (tal como, por ejemplo, DCM o THF), proporcionando así derivados de metilnamida sustituidos de fórmula (II-1). La desprotección de bencilo posterior utilizando métodos estándar de H_2/Pd y seguida por el acoplamiento del ácido resultante, en donde X es CO y LG_1 es $-OBn$, con aminas $-NHR^3R^3$, con el uso de métodos mediados por carbodiimida estándar, o anhídrido mixto estándar, proporciona los compuestos deseados de fórmula (I-1), en donde R^8 es etilo o metilo (ver el Esquema 1). Estos últimos compuestos pueden hidrolizarse para proporcionar compuestos de fórmula (Ia) de la presente invención, en donde R^8 es H, por medio de su tratamiento con un hidróxido tal como, por ejemplo, NaOH en un disolvente prótico apropiado (tal como por ejemplo EtOH), seguido de la acidificación de la mezcla de reacción.

De acuerdo con otro proceso preferido de preparación de compuestos de fórmula (Ia), derivados de carbonilo de fórmula (IX) (ver el Esquema 5), en donde Q es $-CONR^3R^3$ pueden prepararse a partir de su precursor de materiales de partida comercialmente disponibles o fácilmente obtenibles en el cual Q es $-COOH$ y aminas HNR^3R^3 utilizando métodos mediados por carbodiimida estándar o anhídrido mixto estándar. La aminación reductora de los derivados de carbonilo de fórmula (IX) en donde Q es $-CONR^3R^3$ con aminas de fórmula (IV) y un agente reductor tal como $NaBH(OAc)_3$ en un disolvente adecuado tal como DCE o THF proporciona la amina de fórmula (III) en donde Q es $-CONR^3R^3$, seguida de los métodos descritos en el Método I, Esquema 5. La amina resultante (III) se acopla con el éster $LG_2-CO-COO-R^8$, en donde R^8 es un alquilo o cicloalquilo (C_1-C_6), preferiblemente etilo o metilo, y LG_2 es un grupo saliente tal como por ejemplo Cl, en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente aprótico (tal como por ejemplo, DCM o THF), proporcionando el éster (I-1). Estos últimos compuestos pueden hidrolizarse para formar compuestos de fórmula (Ia) de esta invención, en donde R^8 es H, por medio de su tratamiento con hidróxido tal como por ejemplo NaOH en un disolvente prótico apropiado (tal como por ejemplo EtOH), seguido de la acidificación de la mezcla de reacción.

Las sales básicas de los compuestos de fórmula (I) se preparan de un modo convencional como lo sabe un experto en la técnica. En particular, las sales de N-Me-D-glucamina y trometamina (es decir, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol) de la presente invención proporcionan derivados solubles en agua y biodisponibilidad mejorada.

Los métodos de preparación de las metilnamidas sustituidas de fórmula (I) de la presente invención de acuerdo con los protocolos anteriores tienen la ventaja específica de ser convenientes y económicos en el sentido de que implican solo algunas etapas.

g) Preparación utilizando fase sólida y/o fase mixta sólida/en solución:

De acuerdo con otro abordaje general, metilnamidas sustituidas de acuerdo con la fórmula general (Ia), en donde los sustituyentes R^1 , R^{2a} , R^{2b} y Cy son como se definió anteriormente, pueden prepararse por protocolos de síntesis en fase sólida y/o de fase mixta sólida/en solución tal como los descritos en los ejemplos y que se muestran en los Esquemas 1, 2, 3, 4, 5 y 6 anteriores utilizando abordajes técnicos bien conocidos (tal como IRORI®). Un experto en la técnica apreciará que básicamente las mismas condiciones, métodos y reactivos que se describieron en los Esquemas 1, 2, 3 y 4 anteriormente para la síntesis de fase en solución de los compuestos de fórmula (Ia) pueden aplicarse a la síntesis en fase sólida y/o mixta de fase sólida/en solución de dichos compuestos. En el contexto de dicho protocolo de síntesis en fase sólida/en solución, R^3 es como se definió anteriormente. La escisión de la resina se realiza en condiciones ácidas, proporcionando los derivados de metilnamida sustituidos correspondientes de fórmula (Ia). Debe comprenderse que, además de los tipos de resina mencionados en los Ejemplos tales como, por ejemplo resinas de aldehído de Sasrin, otros reactivos adecuados, particularmente resinas, conocidas por un experto en la técnica podrían emplearse para la síntesis en fase sólida de los compuestos de fórmula general (Ia).

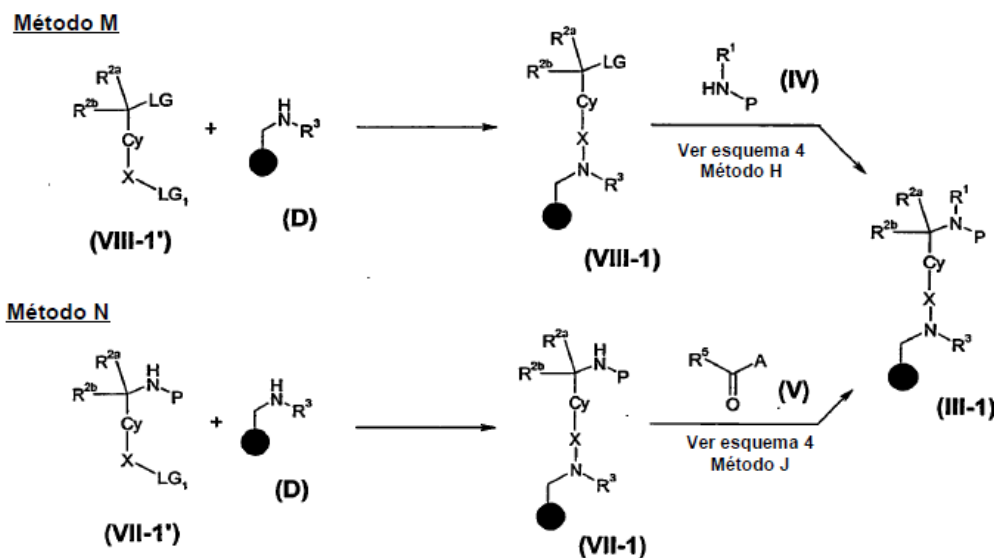
Los círculos rellenos dibujados a continuación en el Esquema 6 ilustran las perlas de resina a las se unen los compuestos durante la síntesis en fase sólida.

En un proceso particularmente preferido, las aminas unidas a resina de fórmula NHR^3R^6 (D), en donde R^6 representa cualquier resina adecuada (Esquema 6) y R^3 se define anteriormente en la memoria descriptiva, se preparan a partir de resinas comercialmente disponibles per se o fácilmente obtenibles, tales como por ejemplo resinas y aminas de aldehído de Sasrin o bromo Wang, utilizando condiciones de aminación o alquilación reductora estándar bien conocidas por los expertos en la técnica. Las aminas unidas a resina NHR^3R^6 (D) pueden acilarse con compuestos de fórmula (VIII-1') en donde X es $-CO-$ y LG_1 es Cl utilizando condiciones estándar que implican una base tal como DIEA en un disolvente aprótico tal como DCM o THF, proporcionando compuestos de fórmula (VIII) (Esquema 6, Método N).

De acuerdo con los métodos presentados en el Esquema 5 (Método J), el desplazamiento del grupo saliente LG de los últimos intermediarios unidos a resina (VIII-1) por su reacción con aminas $NHPR^1$ (IV) en presencia de yoduro tal como TBAI o NaI en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo NMP a temperatura adecuada, tal como $80^\circ C$, puede proporcionar compuestos unidos a resina de Fórmula (III-1). Finalmente, este compuesto se acopla con el éster $LG_2-CO-COO-R^8$, en donde R^8 es preferiblemente etilo o metilo y LG_2 es un grupo saliente tal como Cl, en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente aprótico (tal como, por ejemplo, DCM o THF) proporcionando

el éster unido a resina (I-1). Estos últimos compuestos pueden hidrolizarse hasta formar compuestos de fórmula (Ia) de la presente invención, en donde R^8 es H, por medio de su tratamiento con hidróxido, tal como por ejemplo NaOH, en un disolvente apropiado (tal como por ejemplo THF). La escisión de la resina se lleva a cabo en condiciones ácidas (tal como por ejemplo una solución de DCM que contiene TFA al 20%), proporcionando los correspondientes derivados de metilnamida sustituidos deseados de Fórmula (Ia).

Esquema 6



En otro abordaje sintético preferido (Método N), las aminas unidas a resina de fórmula NHR^6R^3 (D), en donde R^6 representa una resina adecuada (Esquema 6), pueden acilarse con compuestos de fórmula (VII-1'), en donde X es $-CO-$, LG_1 es OH, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 y R^5 son como se definió anteriormente y P es un grupo protector tal como Fmoc o Pht, utilizando condiciones estándar que implican un reactivo de acoplamiento tal como por ejemplo PyBOP®, en un disolvente adecuado tal como NMP o DCM, lo que proporciona compuestos unidos a resina de fórmula (VII-1). Las mismas aminas unidas a resina de fórmula NHR^6R^3 pueden sulfonarse con compuestos de fórmula (VII-1'), en donde X es $-SO_2-$, LG_1 es Cl y P es un grupo protector tal como Fmoc o Pht, utilizando condiciones estándar que implican una base tal como DIEA, lo que proporciona compuestos unidos a resina de fórmula (VII-1). Estos últimos intermediarios pueden desprotegerse siguiendo condiciones estándar y alquilarse luego siguiendo los métodos presentados en el Esquema 5 (Método H) para proporcionar compuestos de fórmula (III-1). Finalmente, estos compuestos se convierten en las metilnamidas sustituidas deseadas de fórmula (Ia), siguiendo los métodos descritos anteriormente.

Cuando se emplean como agentes farmacéuticos, los derivados de metilnamida de la presente invención generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica conoce la variedad de compuestos portadores, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, portador, diluyente o excipiente convencionalmente empleado, pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluido el uso subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada de ingrediente activo en forma proporcional al rango de dosificación diaria pretendido que deba emplearse.

Cuando se emplean como agentes farmacéuticos, los derivados de metilnamida sustituidos de la presente invención generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse de un modo bien conocido en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto efectivamente administrado generalmente será determinada por un médico a la luz de las circunstancias correspondientes, incluida la afección a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto efectivamente administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del

paciente y similares.

Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones pueden administrarse por medio de una variedad de vías, incluida la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel.

5 Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación exacta. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente específicas útiles como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas pre-cargadas y pre-medidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares, en el caso de 10 composiciones sólidas. En dichas composiciones, el derivado de metilnamida sustituido de acuerdo con la invención generalmente es un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40%), siendo el resto varios vehículos o portadores y adyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

15 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, sabores y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja. 20

Las composiciones inyectables generalmente son en base a solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó anteriormente, los derivados de metilnamida sustituidos de fórmula (I) en dichas composiciones constituyen generalmente un componente menor, 25 generalmente en un rango entre 0,05 y 10% en peso, siendo el resto el portador inyectable y similares.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administradas por vía oral o inyectable son meramente representativos. Otros materiales, además de técnicas de procesamiento y similares, se presentan en la Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17a Edición, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania.

30 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármaco de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos también puede encontrarse en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

A continuación, la presente invención será ilustrada por medio de algunos ejemplos. Las siguientes abreviaturas se utilizan en adelante en los ejemplos adjuntos: min (minuto), h (hora), g (gramo), mg (miligramo), mmol (milimol), p.f. (punto de fusión), eq (equivalentes), mL (mililitro), μ L (microlitros), APCI (ionización química a presión atmosférica), ESI (ionización por electropulverización), L (litros), AcOEt (etil acetato), Boc (*tert*-Butoxicarbonilo), CH_3CN (Acetonitrilo), DBU (diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCE (dicloroetano), DIEA (diisopropiletilamina), Fmoc (9-Fluorenilmetoxicarbonilo), CDCl_3 (cloroformo deuterado), c-Hex (ciclohexanos), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), EtOAc (etil acetato), Et_2O (diethyl éter), EtOH (etanol), HOBT (1-hidroxibenzotriazol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), MeOH (metanol), CD_3OD (metanol deuterado), MgSO_4 (sulfato de magnesio), NaH (hidruro de sodio), NaHCO_3 (bicarbonato de sodio), NaBH_3CN (cianoborohidruro de sodio), NaBH_4 (borohidruro de sodio), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (triacetoxiborohidruro de sodio), NMM (N-metil-morfolina), NMP (N-metilpirrolidona), nBuLi (n-butillitio), Pd(PPh_3)₄ (tetrakis trifenilfosfina paladio), Éter de pet (éter de petróleo), Pht (ftalimida), PyBOP® (hexafluorofosfato de bentotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), SPE (extracción en fase sólida), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio). 45

50 Los datos de HPLC, MS y NMR proporcionados en los ejemplos descritos más adelante se obtuvieron de la siguiente forma. HPLC: columna Waters Symmetry C₈ 50 mm x 4,6 mm; detección UV a 254 nm; flujo: 2 mL/min; Condiciones A: gradiente 8 min de TFA al 0,1% en H₂O a THF al 0,07% en CH₃CN; Condiciones B: gradiente 10 min de TFA al 0,1% en H₂O a TFA al 0,07% en CH₃CN. La HPLC de fase inversa semipreparativa se obtuvo de la siguiente forma: columna Supelcosil ABZ+Plus (25 cm x 21,2 mm, 12 μ m); detección UV a 254 nm y 220 nm; flujo 20 55 mL/min; Condición C: gradiente 10 min de 30% de CH₃CN en TFA al 0,1% en CH₃CN a 100% de CH₃CN seguido de 5 min de elución a 100% de CH₃CN. Los datos de MS proporcionados en los ejemplos descritos más adelante se obtuvieron de la siguiente forma: Espectro de masas: PE scieX API 150 EX (APCI o ESI) o LC/MS Waters ZMD (ESI). Los datos de NMR proporcionados en los ejemplos descritos más adelante se obtuvieron de la siguiente forma: ¹H-NMR: Bruker DPX-300MHz.

Ejemplos

Ejemplo 1: ácido (bencil{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

Etapas a) Formación de la amina secundaria de fórmula (III) siguiendo el Método I (ver el Esquema 5), por ejemplo, éster bencílico de ácido 4-(bencilamino-metil)-benzoico

5 A una solución de éster bencílico de ácido 4-formil-benzoico (5,00 g, 20,81 mmol) (compuesto descrito en *Bioorg. Med.Chem.*; 5; 9; 1873-82 (1997)) y bencilamina (2,453 g, 22,89 mmol) en DCE (150 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (6,175 g, 29,14 mmol) de una vez y la mezcla resultante se agitó toda la noche a TA. 30 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillento. Este producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 4/1 a 1/1 en aproximadamente 1 h) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,780 g, 69%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,95 (m, 2H), 7,37-7,16 (m, 12H), 5,27 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 2H). M⁺(ESI): 332,2. HPLC (Condición B), Tr: 4,26 min (pureza de la HPLC: 98,5%).

15 *Etapas b) Formación del éster oxámico de fórmula (II-1) siguiendo del Método A (ver el Esquema 1), por ejemplo, éster bencílico de ácido 4-[(bencil-etoxioxalil-amino)-metil]-benzoico*

20 A una solución de éster bencílico de ácido 4-(bencilamino-metil)-benzoico (4,50 g, 13,58 mmol) y TEA (2,748 g, 27,16 mmol) en THF anhidro (100 mL) a 0°C bajo una atmósfera inerte se agregó por goteo el éster etílico de ácido cloro-oxo-acético (2,781 g, 20,37 mmol) diluido en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. El disolvente se evaporó y se agregaron 100 mL de DCM. Se agregaron 20 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillento. Este producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (AcOEt/c-Hex 4/1 a 2/1 en aproximadamente 1h) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (5,810 g, 99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,95 (m, 2H), 7,37-7,11 (m, 12H), 5,30 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,31-4,22 (m, 4H), 1,22 (t, J=7,5 Hz, 3H), M⁺(APCI): 432,0. HPLC (Condición B), Tr: 7,2 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

25 *Etapas c) Formación del éster oxámico de fórmula (II-1), por ejemplo ácido 4-[(bencil-etoxioxalil-amino)-metil]-benzoico*

30 Se burbujeó lentamente H₂ (1 atm) a través de una suspensión de Pd/C al 10% (300 mg) en EtOH (50 mL) durante 15 min a TA. A esta suspensión se le agregó luego una solución de éster bencílico de ácido 4-[(bencil-etoxioxalil-amino)-metil]-benzoico (5,500 g, 12,75 mmol) diluido en 15 mL de EtOH. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo H₂ (1 atm) durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite para eliminar el catalizador. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro utilizado en las siguientes etapas sin purificación adicional (4,217 g, 97%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,07 (m, 2H), 7,37-7,11 (m, 7H), 4,51 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 4H), 1,27 (m, 3H), M⁺(APCI): 340,0; M⁺(APCI): 342,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,31 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

35 *Etapas d) Formación del éster oxámico de fórmula (I-1) siguiendo el Método A (ver el Esquema 1), por ejemplo, etil (bencil{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato, utilizando clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida*

40 A una solución de ácido 4-[(bencil-etoxioxalil-amino)-metil]-benzoico (1500 mg, 4,39 mmol) en THF anhidro (15 mL) a TA se le agregó EDC (1,261 g, 6,58 mmol) y dodecilamina (1,018 g, 5,49 mmol) bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (30 mL) y se lavó con una solución acuosa 1N de HCl (2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/ c-Hex 3/1 a 1/1 en aproximadamente 15 min) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (500 mg, 22%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,75 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 7H), 6,09 (br s, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,36-4,30 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,36-1,27 (m, 20H), 0,88 (m, 3H), M⁺(ESI): 507,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,98 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapas e) Formación del ácido oxámico de fórmula (I), por ejemplo, ácido (bencil{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

50 A una solución de etil (bencil{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato (690 mg, 1,36 mmol) en EtOH (4 mL) se le agregó una solución acuosa 1N de NaOH (1,36 mL, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con una solución acuosa 1N de HCl (5 mL). La capa acuosa se separó y se lavó con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (603 mg, 93%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,80 (m, 2H), 7,45-7,28 (m, 6H), 7,22 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,38 (t, 2H, J=6,5 Hz), 1,64 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 18H), 0,88 (t, 3H, J=6,6 Hz), M⁺(ESI): 479,2

HPLC (Condición A), Tr: 6,01 min (pureza de la HPLC: 98,6%). Análisis calculado para C₂₉H₄₀N₂O₄: C, 72,47; H, 8,39; N, 5,83%. Encontrado: C, 72,30; H, 8,36; N, 5,79%

Ejemplo 2: ácido (bencil{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético, sal de trometamina (es decir, 2-amino-2-hidroxi-metil)-1,3-propanodiol)

5 Una mezcla de ácido (bencil{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético (1,842 g, 3,83 mmol), tris (hidroximetil)amino metano (0,464 g, 3,83 mmol) y EtOH (38 mL) se calentó hasta que se obtuvo una solución homogénea. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla 9/1 de H₂O/EtOH. La solución resultante se liofilizó luego para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco esponjoso (2,299 g, 99%). M⁻(LC/MS(ESI)): 479,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 481,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,0 min (Pureza de HPLC: 98,6%).
10 Análisis calculado para C₂₉H₄₀N₂O₄.C₄H₁₁NO₃: C, 65,86; H, 8,54; N, 6,98%. Encontrado: C, 65,10; H, 8,78; N, 6,90%

Ejemplo 3: ácido (bencil{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (89%). M⁻(LC/MS(ESI)): 479,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 481,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,1 min (pureza de la HPLC: 99,25%). Análisis calculado para C₂₉H₄₀N₂O₄.C₇H₁₇NO₅=1,2 H₂O: C, 61,99; H, 8,24; N, 6,02%. Encontrado: C, 61,84; H, 8,60; N, 5,99%

Ejemplo 4: ácido oxo{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético

Etapa a) Formación de bencil 4-({4-(trifluorometil)bencil}amino)metil}benzoato.

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa b) pero utilizando 4-trifluorometil-bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (74%). M⁺(LC/MS(ESI)): 400,3. HPLC (Condición A), Tr: 3,76 min (pureza de la HPLC: 97,6%).

Etapa b) Formación de bencil 4-({[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}metil}benzoato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa b) pero utilizando bencil 4-({4-(trifluorometil)bencil}amino)metil}benzoato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). ¹H NMR (CDCl₃) 300 MHz) δ 7,95 (t, 2H, J=8,3 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,37-7,13 (m, 9H), 5,25 (br s, 2H), 4,41 (br s, 2H), 4,27-4,18 (m, 4H), 1,20 (t, 3H, J=7,0 Hz), M⁻(LC/MS(ESI)): 498,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 500,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,14 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Etapa c) Formación de ácido 4-({[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}metil)-benzoico

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando el bencil 4-({[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}metil}benzoato proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora (84%). M⁻(LC/MS(ESI)): 408,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 410,1. HPLC (Condición A), Tr: 4,43 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Etapa d) Formación de etil oxo{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}[4-(trifluoro-metil)bencil]amino}acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa d) pero utilizando ácido 4-({[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}metil)benzoico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (78%). M⁻(ESI): 617,2. HPLC (Condición A), Tr: 7,54 min (pureza de la HPLC: 97,7%).

Etapa e) Formación del ácido oxo{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando el etil oxo{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}-acetato proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora (84%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,77 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,44 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,38 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,30 (d, 1H, J=8,3 Hz), 4,56-4,50 (m, 4H), 3,37 (t, 2H, J=7,2 Hz), 1,64 (m, 2H), 1,30 (m, 24H), 0,91 (t, 3H, J=6,6 Hz), M⁻(LC/MS(ESI)): 589,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 591,1. HPLC (Condición A), Tr: 7,25 min (pureza de la HPLC: 98,1%).

Ejemplo 5: ácido (bencil{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

45 *Etapa a) Formación de la amina secundaria de fórmula (III) siguiendo el Método I (ver el Esquema 5), por ejemplo, éster bencilico de ácido 4-(bencilamino-metil)-benzoico*

A una solución de éster bencilico de ácido 4-formil-benzoico (5,00 g, 20,81 mmol) y bencilamina (2,453 g, 22,89 mmol) en DCE (150 mL) se agregó de una vez NaBH(OAc)₃ (6,175 g, 29,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. Se agregaron 30 mL de una solución acuosa saturada a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillento. Este producto bruto se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 4/1 a 1/1 en aproximadamente 1h) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,780 g, 69%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,95 (m, 2H), 7,37-7,16 (m, 12H), 5,27 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 2H) M⁺(ESI): 332,2. HPLC (Condición B), Tr: 4,26 min (pureza de la HPLC: 98,5%).

5 *Etapa b) Formación del éster oxámico de fórmula (II-1) siguiendo el Método A (ver el Esquema 1), por ejemplo, del éster bencílico de ácido 4-[(bencil-etoxioxalil-amino)-metil]-benzoico*

A una solución de éster bencílico de ácido 4-(bencilamino-metil)-benzoico (4,50 g, 13,58 mmol) y TEA (2,748 g, 27,16 mmol) en THF anhidro (100 mL) a 0°C bajo una atmósfera inerte se agregó por goteo el éster etílico de ácido cloro-oxo-acético (2,781 g, 20,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mayoría de los disolventes se evaporaron y se agregaron 100 mL de DCM. Se agregaron a la mezcla de reacción 20 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillento. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 4/1 a 2/1 en aproximadamente 1h) para proporcionar éster bencílico de ácido 4-[(bencil-etoxioxalil-amino)-metil]-benzoico como un aceite incoloro (5,810 g, 99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,95 (m, 2H), 7,37-7,11 (m, 12H), 5,30 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,31-4,22 (m, 4H), 1,22 (m, 3H). M⁺(APCI): 432,0. HPLC (Condición B), Tr: 7,2 min (pureza de la HPLC: 99,4).

Etapa c) Formación del éster oxámico de fórmula (II-1), por ejemplo, ácido 4-[(bencil-etoxioxalil-amino)-metil]-benzoico

20 Se burbujeó lentamente H₂ (1 atm) a través de una suspensión de Pd/C al 10% (300 mg) en EtOH (50 mL) durante 15 min a TA. A esta suspensión se le agregó después una solución de éster bencílico de ácido 4-[(bencil-etoxi-oxalil-amino)-metil]-benzoico (5,500 g, 12,75 mmol) diluida en 15 mL de EtOH. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo 1 atm de H₂ durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite para eliminar el catalizador. El EtOH se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro utilizado en las siguientes etapas sin purificación adicional (4,217 g, 97%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,07 (m, 2H), 7,37-7,11 (m, 7H), 4,51 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 4H), 1,27 (m, 3H). M⁺(APCI): 340,0; M⁺(APCI): 342,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,31 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Etapa d) Formación del éster oxámico de fórmula (I-1) siguiendo el Método A (Ver el Esquema 1), por ejemplo etil (bencil{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato, utilizando ciclohexilcarbodiimida soportada

30 A una solución de ácido 4-[(bencil-etoxioxalil-amino)-metil]-benzoico (102 mg, 0,3 mmol) y pentadecilamina (39,9 mg, 0,2 mmol) en DCM (2 mL) se agregó de una vez la N-ciclohexilcarbodiimida, N-metil poliestireno HL (Novabiochem, 355 mg, 0,6 mmol, carga: 1,69 mmol/g) y la mezcla resultante se agitó toda la noche a TA. La resina se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite incoloro. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (39 mg, 35%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,75 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 7H), 6,13 (br s, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,36-4,30 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 26H), 0,88 (t, J= 8,0 Hz, 3H), M⁺(APCI): 549,1; M⁺(APCI): 551,4

HPLC (Condición A), Tr: 7,46 min (pureza de la HPLC: 98,2%).

40 *Etapa e) Formación del ácido oxámico de fórmula (I-1), por ejemplo, ácido (bencil{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético*

A una solución de etil (bencil{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato (28,0 mg, 0,051 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó NaOH (14,9 mg, 0,37 mmol) disuelto en H₂O (0,37 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y luego se agregó EtOAc (5 mL) y una solución acuosa 1N de HCl (1 mL) al residuo. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x 5mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanco (27,5 mg, 96%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,70 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,30-7,10 (m, 6H), 4,39 (m, 4H), 3,26 (t, 2H, J=7,0 Hz), 1,54 (m, 2H), 1,26 (m, 24H), 0,90 (t, J=7,5 Hz, 3H), M⁺(APCI): 521,6. HPLC (Condición A), Tr: 6,96 min (Pureza de HPLC: 98,4%).

Ejemplo 6: ácido (bencil{4-[(tridecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

50 *Etapa a) Formación de etil (bencil{4-[(tridecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa d, pero utilizando tridecilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (40%). M⁺(APCI): 523,2; M⁺(APCI): 521,2. HPLC (Condición A), Tr: 7,06 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

Etapa b) Formación de ácido (bencil{4-[(tridecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa e, pero utilizando el etil (bencil{4-[(tridecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (94%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,73 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,29-7,16 (m, 6H), 4,45-4,36 (m, 4H), 3,34 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,57 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 20H), 0,84 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁺(APCI): 493,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,47 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Ejemplo 7: ácido [bencil(4-[[dodecil(metil)amino]carbonil]bencil)amino](oxo)acético*Etapa a) Formación de etil (bencil{4-[(tridecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa d, pero utilizando dodecil-metil-amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (54%). HPLC (Condición A), Tr: 7,13 min (pureza de la HPLC: 92,5%).

Etapa b) Formación de ácido [bencil(4-[[dodecil(metil)aminocarbonil]bencil)amino](oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa e, pero utilizando el etil (bencil{4-[(tridecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (86%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,46 (m, 1H), 7,38-7,24 (m, 8H), 4,51-4,43 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,07 (s, 1,5H), 2,95 (d, 1,5H, J = 4,1 Hz), 1,69-1,58 (2m, 2H), 1,40-1,18 (m, 18H), 0,89 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 493,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 495,8. HPLC (Condición A), Tr: 6,47 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Ejemplo 8: ácido {(4-[[dodecil(metil)amino]carbonilo]bencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil{(4-[[dodecil(metil)amino]carbonil]bencil)[4-(trifluoro-metil)bencil]amino}(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa d, pero utilizando ácido 4-({[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}metil)benzoico y dodecil-metil-amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (56%). HPLC (Condición A), Tr: 7,41 min (pureza de la HPLC: 82%).

Etapa b) Formación de ácido {(4-[[dodecil(metil)amino]carbonil]bencil)[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa e, pero utilizando el etil {(4-[[dodecil(metil)amino]carbonil]bencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (68%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,7-7,52 (m, 3H), 7,50-7,30 (m, 5H), 4,62-4,5 (m, 3,5H), 3,85 (m, 0,5H), 3,54 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,07 (s, 1,5H), 2,95 (m, 1,5H), 1,72-1,52 (2m, 2H), 1,50-1,10 (m, 18H), 0,95 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 562,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 563,8. HPLC (Condición A), Tr: 6,81 min (pureza de la HPLC: 90,5%).

Ejemplo 9: ácido ([1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil][4-(dodecilamino)carbonil]bencil)amino)(oxo)acético*Etapa a) Formación de terc-butil 4-({4-[(benciloxi)carbonil]bencil}amino)piperidina-1-carboxilato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa a, pero utilizando 1-Boc-4-amino-piperidina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (83%). M⁺(LC/MS(ESI)): 425,5. HPLC (Condición A), Tr: 3,52 min (pureza de la HPLC: 97,8%).

Etapa b) Formación de terc-butil 4-({4-[(benciloxi)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)acetil]-amino)piperidina-1-carboxilato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa b, pero comenzando a partir de terc-butil 4-({4-[(benciloxi)carbonil]bencil}amino)piperidina-1-carboxilato proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla (99%). M⁺(APCI): 523,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,7 min (pureza de la HPLC: 98,4%).

Etapa c) Formación de ácido 4-({[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il][etoxi(oxo)acetil]-amino}metil)benzoico

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa c, pero comenzando a partir de terc-butil 4-({4-[(benciloxi)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)acetil]amino)piperidina-1-carboxilato proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (99%). HPLC (Condición A), Tr: 4,1 min (pureza de la HPLC: 95,7%).

Etapa d) Formación de terc-butil 4-({4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)-acetil]amino)piperidina-1-carboxilato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa d, pero comenzando a partir de ácido 4-({[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il][etoxi(oxo)acetil]amino}metil)benzoico proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (25%). M⁺(LC/MS(ESI)): 600,8; M⁺(LC/MS(ESI)): 602,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,75 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Etapa e) Formación de ácido ((1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil) {4-[(dodecilamino) carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa e, pero comenzando a partir de *terc*-butil 4-{{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}etoxi(oxo)acetil]amino}piperidina-1-carboxilato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (55%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,79(m, 2H), 7,47 (d, 0,5H, J = 8,3 Hz), 7,24 (d, 1,5H, J = 8,3 Hz), 4,64 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,40 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,73 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50(m, 5H), 1,35-1,13 (m, 28H), 0,91 (t, J = 7,9 Hz, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 572,8; M⁺(LC/MS(ESI)): 574,5 HPLC (Condición A), Tr: 6,18 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

Ejemplo 10: ácido ((4-[(dodecilamino)carbonil]bencil){4-(trifluorometil)bencil}amino)(oxo)acético

Etapa a) Formación de la amida de fórmula (IX) en donde Q es -CONR³R^{3'}, por ejemplo N-dodecil-4-formil-benzamida, utilizando isobutil cloroformiato

A una solución de ácido 4-formil-benzoico (22,5 g, 149,9 mmol) y 4-metil morfolina (18,2 g, 180,0 mmol) en THF anhidro (200 mL) a -15°C se agregó por goteo isobutil cloroformiato (22,5 g, 165,0 mmol) bajo una atmósfera inerte. Después de 15 min, se agregó dodecilamina (30,56 g, 164,9 mmol) de una vez y la mezcla resultante se agitó 3 h a TA. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se disolvió en DCM (200 mL) y se lavó con una solución acuosa 0,1N de HCl (3x 30), con salmuera (1x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un polvo blanco (45 g). Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/c-Hex 4/1 a 1/1 en aproximadamente 1 h) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso (38 g, 80%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,06 (s, 1H), 7,76 (m, 4H), 6,18 (m, 1H), 3,44 (q, 2H, J = 13 Hz, J = 7,2 Hz), 1,61 (m, 2H), 1,4 a 1,2 (m, 18H), 0,86 (t, 3H, J = 7,0 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 316,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 318,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,9 min (pureza de la HPLC: 98,7%).

Etapa b) Formación de la amina secundaria de fórmula (HI) siguiendo el método I (Ver Esquema 5), por ejemplo N-dodecil-4-[(4-trifluorometil-bencilamino)-metil]-benzamida

A una solución de N-dodecil-4-formil-benzamida (3 g, 9,45 mmol) y 4-trifluorometil-bencilamina (1,82 g, 10,4 mmol) en DCE (25 mL) se agregó de una vez NaBH(OAc)₃ (2,80 g, 13,23 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. Se agregaron 5 mL de una solución saturada acuosa de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillento. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/c-Hex 15/85 a 75/25 en aproximadamente 1h) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,66 g, 59%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,76 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,61 (d, 2H, 8,1 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,12 (br s, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,43 (q, 2H, J = 13,0 Hz, J = 7,0 Hz), 1,63 (m, 2H), 1,6 a 1,2 (br s, 18H), 0,86 (t, 3H, J = 7,0 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 475,32; M⁺(LC/MS(ESI)): 477,4 HPLC (Condición A), Tr: 4,97 min (pureza de la HPLC: 95,1%).

Etapa c) Formación del éster oxámico de fórmula (II-I) siguiendo el método A (Ver Esquema 1), por ejemplo etil {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{4-(trifluorometil)bencil}-amino}(oxo)acetato

A una solución de N-dodecil-4-[(4-trifluorometil-bencilamino)-metil]-benzamida (2,60 g, 5,46 mmol) y TEA (1,104 g, 10,91 mmol) en THF anhidro (20 mL) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se agregó por goteo el éster etílico de ácido cloro-oxo-acético (1,117 g, 8,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,25 h. Los disolventes se evaporaron y se agregaron 50 mL de DCM. Se agregaron 20 mL de H₂O a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 1/3 a 1/2 en aproximadamente 1h) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,770 g, 88%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,73 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,37-7,23 (m, 4H), 6,09 (br s, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,37-4,32 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 21H), 0,86 (m, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 575,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 577,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,84 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

Etapa d) Formación del ácido oxámico de fórmula (I), por ejemplo ácido {{4-(dodecilamino)carbonil}-bencil}{4-(trifluorometil)bencil}amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa e, pero comenzando a partir de etil {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{4-(trifluorometil)bencil}amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (83%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,79 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,41 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,6 (m, 4H), 3,33 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 1,62 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 18H), 0,88 (t, 3H, J = 6,5 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 547,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 549,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,34 min (pureza de la HPLC: 99,2%). Análisis calculado para C₃₀H₃₉F₃N₂O₄: C, 65,68; H, 7,16 ; N, 5,11%. Encontrado: C, 65,65; H, 7,18 ; N, 5,08%

Ejemplo 11: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido{{4-(dodecilamino)carbonil]bencil}4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (81%). M⁻(LC/MS(ESI)): 548,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 550,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,3 min (pureza de la HPLC: 99%). Análisis calculado para C₃₀H₃₉F₃N₂O₄.C₇H₁₇NO₅=1,1 H₂O: C, 58,19; H, 7,39; N, 5,50%. Encontrado: C, 58,09; H, 7,66; N, 5,45%

Ejemplo 12: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}3-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-dodecil-4-({3-(trifluorometil)bencil]amino)metil)benzamida*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10, etapa b, pero comenzando a partir de 3-trifluorometil-bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (55%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,38 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 3H), 7,41 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,75 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,23 (br s, 18H), 0,84 (t, 3H, J = 8,0 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 477,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,90 min (pureza de la HPLC: 95,3%).

Etapa b) Formación de etil {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}3-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10, etapa c, pero comenzando a partir de N-dodecil-4-({3-(trifluorometil)bencil]amino)metil)benzamida proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (97%). M⁺(LC/MS(ESI)): 577,6. HPLC (Condición A), Tr: 6,98 min (pureza de la HPLC: 97,4%).

Etapa c) Formación de ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}3-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10, etapa d, pero comenzando a partir de etil {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}3-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (82%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,85-7,55 (m, 6H), 7,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,58-1,39 (m, 2H), 1,37-1,11 (m, 18H), 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 547,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 549,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,69 min (pureza de la HPLC: 97,9%).

Ejemplo 13: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}3-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}3-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un polvo esponjoso blanco (82%). M⁻(LC/MS(ESI)): 547,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 549,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,69 min (pureza de la HPLC: 99,1%). Análisis calculado para C₃₀H₃₉F₃N₂O₄.C₇H₁₇NO₅: C 59,74; H 7,59; N 5,65%. Encontrado: C 59,13; H 7,90; N 5,57%

Ejemplo 14: ácido ({1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil) (4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de terc-butil 4-({4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)metil]-piperidina-1-carboxilato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10, etapa b, pero comenzando a partir de 4-(aminometil)-1-N-Boc-piperidina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (31%). M⁺(ESI): 514,2. HPLC (Condición B), Tr: 6,2 min (pureza de la HPLC: 96,2%).

Etapa b) Formación de terc-butil 4-({4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]etoxi(oxo)-acetil]amino)metil]piperidina-1-carboxilato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10, etapa c, pero comenzando a partir de terc-butil 4-({4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)metil]piperidina-1-carboxilato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (81%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,75 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,25 (br s, 1H), 4,49-4,30 (m, 2H), 4,40-4,20 (m, 2H), 4,05 (br s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,9-1,7 (m, 1H), 1,55 (m, 4H), 1,40-1,0 (m, 31H), 0,86 (m, 3H). M⁺(APCI): 614,2; M⁺(APCI): 616,4. HPLC (Condición B), Tr: 8,8 min (pureza de la HPLC: 97,8%).

Etapa c) Formación de ácido ({1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil}{4-[(dodecilamino) carbonil] bencil] amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10, etapa d, pero comenzando a partir de terc-butil 4-({4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]etoxi(oxo)acetil]amino)-metil]piperidina-1-carboxilato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (97%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,72 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,21(m, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,45 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,61 (m, 4H), 1,45-

1,05 (m, 30H), 0,88 (t, J = 8,0 Hz, 3H). M⁺(APCI): 586,2. HPLC (Condición A), Tr: 8,15 min (pureza de la HPLC: 91,6%).

Ejemplo 15: ácido oxo[[4-(tridecanoilamino)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino]acético

5 *Etapa a) Formación de la amina secundaria de fórmula (III) siguiendo el método I (Ver Esquema 5), por ejemplo terc-butil 4-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metil)fenilcarbamato*

A una solución de 4-(aminometil)-1-N-Boc-anilina (1,778 g, 8,0 mmol) y 4-trifluoro-metil-benzaldehído (1,156 g, 6,64 mmol) en DCE (50 mL) se agregó de una vez NaBH(OAc)₃ (2,374 g, 11,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. Se agregaron 15 mL de una solución saturada acuosa de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 1/1 luego 7/3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,688 g, 88%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,3 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,73 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). M⁻(LC/MS(ESI)): 379,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 381,4. HPLC (Condición A), Tr: 3,38 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

15 *Etapa b) Formación del éster oxámico de fórmula (II-2) siguiendo el método C (Ver Esquema 2), por ejemplo etil {[4-(terc-butoxicarbonil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino)-(oxo)acetato*

A una solución de terc-butil 4-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metil)fenilcarbamato (2,69 g, 7,07 mmol) y DIEA (1,83 g, 14,13 mmol) en DCM anhidro (30 mL) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se agregó por goteo el éster etílico de ácido cloro-oxo-acético (1,06 g, 7,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó 3h a 0°C, luego 1 h a TA. Se agregó una solución acuosa 1N de HCl (5 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x 20 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillento. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 1/4) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,980 g, 88%). M⁻(LC/MS(ESI)): 479,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,65 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

25 *Etapa c) Desprotección del éster oxámico de fórmula (II-2) (Ver Esquema 2), formación de por ejemplo etil {[4-aminobencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato*

A una solución de etil {[4-(terc-butoxicarbonil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato (2,980 g, 6,2 mmol) en DCM (40 mL) se agregó TFA (10 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h a TA. Los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite naranja. Este producto bruto se disolvió en Et₂O, se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃, agua (2x 20 mL) y salmuera (1x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite naranja (2,245 g, 95%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,59 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,40-4,28 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 1,38-1,26 (m, 3H) M⁻(LC/MS(ESI)): 379,1. HPLC (Condición A), Tr: 3,3 min (pureza de la HPLC: 92,4%).

35 *Etapa d) Formación del éster oxámico de fórmula (I-2) siguiendo el método C (Ver Esquema 2), por ejemplo etil oxo[[4-(tridecanoilamino)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino]acetato*

A una solución fría (0°C) de etil{[4-(aminobencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)-(oxo)acetato (800 mg, 2,10 mmol) y DIEA (326 mg, 2,52 mmol) en DCM (10,0 mL) se agregó cloruro de tridecanoilo (539 mg, 2,31 mmol) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó 1 h a 0°C y luego 3,5 h a TA. Se agregó una solución acuosa 1N de HCl (2 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x 20 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 1/4) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,067 g, 88%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,59 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,38 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,18 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,37-4,28 (m, 4H), 2,34 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,71 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 21H), 0,87 (t, J = 8,1 Hz, 3H) M⁻(LC/MS(ESI)): 575,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 577,0. HPLC (Condición A), Tr: 7,1 min (pureza de la HPLC: 98,2%).

Etapa e) Formación del éster oxámico de fórmula (I-2), por ejemplo ácido oxo[[4-(tridecanoilamino)-bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino]acético

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa e, pero comenzando a partir de etil oxo[[4-(tridecanoilamino)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (99%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,65-7,12 (m, 8H), 4,54 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,34 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H), 1,40-1,22 (m, 18H), 0,87 (t, J = 8,6 Hz, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 547,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 549,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,56 min (pureza de la HPLC: 99,6%). Análisis calculado para C₃₀H₃₉F₃N₂O₄.C₇H₁₇NO₅: C, 59,74; H, 7,59; N, 5,65%. Encontrado: C, 59,54; H, 7,68; N, 5,53%

55

Ejemplo 16: ácido oxo{[4-(tridecanoilamino)encil][4-(trifluorometil)encil]amino}acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido oxo{[4-(tridecanoilamino)encil][4-(trifluorometil)encil]amino}acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (83%). M⁺(LC/MS(ESI)): 547,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 549,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,56 min (pureza de la HPLC: 99,6%). Análisis calculado para C₃₀H₃₉F₃N₂O₄.C₇H₁₇NO₅: C, 59,74; H, 7,59; N, 5,65%. Encontrado: C, 59,54; H, 7,68; N, 5,53%

Ejemplo 17: ácido [encil(4-{[4-(hexiloxi)benzoil]amino}encil)amino](oxo)acético*Etapa a) Formación de terc-butil 4-[(encilamino)metil]fenilcarbamato*

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa a pero utilizando 4-(aminometil)-1-N-Boc-anilina y benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (61%). M⁺(ESI): 313,2. HPLC (Condición A), Tr: 2,89 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Etapa b) Formación de etil (encil{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]encil}amino)(oxo)-acetato

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa b pero utilizando terc-butil 4-[(encilamino)metil]fenilcarbamato proporcionó el compuesto del título como una espuma marrón (89%). M⁺(APCI): 411,0; M⁺(APCI): 413,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,32 min (pureza de la HPLC: 98,1%).

Etapa c) Formación de etil [(4-aminobencil)(encil)amino](oxo)acetato

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa c pero utilizando etil(encil{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]encil}amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (99,9%). HPLC (Condición A), Tr: 2,69 min (pureza de la HPLC: 91,5%).

Etapa d) Formación de etil [encil(4-{[4-(hexiloxi)benzoil]amino}encil)amino]-(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa d pero utilizando cloruro de 4-hexiloxi-benzoilo y etil [(4-aminobencil)(encil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (58%). M⁺(ESI): 515,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,0 min (pureza de la HPLC: 94,9%).

Etapa e) Formación de ácido [encil(4-{[4-(hexiloxi)benzoil]amino}encil)amino](oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa e utilizando etil [encil(4-{[4-(hexiloxi)benzoil]amino}encil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como una goma blanca (99,9%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,93 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,67 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 7H), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,43 (m, 4H), 4,06 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,81 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,88 (t, J = 7,9 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 487,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 489,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,42 min (pureza de la HPLC: 96,4%).

Ejemplo 18: ácido oxo{[4-(trifluorometil)encil][4-(10-undecenoilamino)encil]amino}- acético*Etapa a) Formación de etil oxo{[4-(trifluorometil)encil] [4-(undec-10-enoilamino)-encil]amino}acetato*

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa d utilizando etil {(4-aminobencil)[4-(trifluorometil)encil]amino}(oxo)acetato y cloruro de undec-10-enoilo proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (71%). HPLC (Condición A), Tr: 6,7 min (pureza de la HPLC: 99%).

Etapa b) Formación de ácido oxo{[4-(trifluorometil)encil][4-(10-undecenoilamino)encil]amino}acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa e utilizando etil oxo{[4-(trifluorometil)encil][4-(undec-10-enoilamino)encil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (89%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,2 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,50-7,44 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,84-5,75 (m, 1H), 5,02-4,91 (m, 2H), 4,58-4,44 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,7 (br s, 2H), 1,29 (br s, 10H). M⁺(LC/MS(ESI)): 516,9; M⁺(LC/MS(ESI)): 519,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,7 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Ejemplo 19: ácido oxo{[4-[(9E)-9-tetradecenoilamino]encil][4-(trifluorometil)encil]amino}acético*Etapa a) Formación de etil oxo{[4-[(9E)-tetradec-9-enoilamino]encil][4-(trifluoro-metil)encil]amino}acetato*

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa d utilizando etil {(4-aminobencil)[4-(trifluorometil)encil]amino}(oxo)acetato y cloruro de tetradec-9-enoilo proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (81%). M⁺(LC/MS(ESI)): 588,0. HPLC (Condición A), Tr: 7,3 min (pureza de la HPLC: 96,9%).

Etapa b) Formación de ácido oxo{{4-[(9E)-9-tetradecenoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa e utilizando etil oxo{{4-[(9E)-tetradec-9-enoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (94%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,58-7,00 (m, 8H), 5,30-5,19 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,26 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,32-1,16 (m, 12H), 0,80 (t, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 559,7; M⁺(LC/MS(ESI)): 561,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,72 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Ejemplo 20: ácido oxo{{4-[(9E)-9-tetradecenoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido oxo{{4-[(9E)-9-tetradecenoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético proporcionó el compuesto del título como un polvo esponjoso blanco (93,8%). M⁻(LC/MS(ESI)): 559,7; M⁺(LC/MS(ESI)): 561,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,72 min (pureza de la HPLC: 98,9%). Análisis calculado para C₃₁H₃₉F₃N₂O₄·C₇H₁₇NO₅: C, 60,38; H, 7,47; N, 5,56%. Encontrado: C, 60,19; H, 7,70; N, 5,36%

Ejemplo 21: ácido {bencil[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil {bencil[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 5, etapa d utilizando etil [(4-aminobencil)(bencil)amino](oxo)acetato y ácido tridecanoico proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (39%). M⁻(ESI): 507,2. HPLC (Condición A), Tr: 7 min (pureza de la HPLC: 91,3%).

Etapa b) Formación de ácido oxo{{4-[(9E)-9-tetradecenoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15, etapa e utilizando etil {bencil[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como una goma blanca (99%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,54 (m, 2H), 7,38-7,15 (m, 7H), 4,43 (m, 4H), 2,38 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,69 (m, 2H), 1,27 (m, 18H), 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 3H). M⁻(ESI): 479,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,19 min (pureza de la HPLC: 94,9%).

Ejemplo 22: ácido {{4-[(2-hidroxidodecil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil {{4-[(2-hidroxidodecil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato*

A una solución de etil{{4-aminobencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato (38 mg, 0,10 mmol) y óxido de 1,2-dodecileno (22 mg, 0,12 mmol) en 1,0 mL de CH₃CN se agregaron de una vez perclorato de magnesio (27 mg, 0,12 mmol) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó 24 a TA. Se agregaron 2 mL de H₂O y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x 5mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite levemente amarillo (61 mg).

La purificación mediante SiO₂ (AcOEt/c-Hex) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (15,3 mg, 27%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,61-7,46 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 2H), 7,05-6,88 (m, 2H), 6,61-6,47 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,38-4,17 (m, 4H), 4,14 (s, 1H), 3,17 (br s, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,55-1,05 (m, 23H), 0,81 (t, J = 7,9 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 565,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,96 min (pureza de la HPLC: 94,8%).

Etapa b) Formación de ácido {{4-[(2-hidroxidodecil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa e utilizando etil {{4-[(2-hidroxidodecil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (90%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,57 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,83 (m, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,48 (br s, 2H), 4,38 (s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,13-2,98 (m, 1H), 1,47 (br s, 2H), 1,26 (br s, 16H), 0,86 (br s, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 535,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 537,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,11 min (pureza de la HPLC: 88,5%).

Ejemplo 23: ácido oxo[4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético*Etapa a) Formación de N-hidroxidodecanimidamida*

A una solución de cianuro de undecilo (1,810 g, 9,98 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (1 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 70°C durante 48h. Los disolventes se evaporaron y el sólido blanco resultante se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con H₂O (2x 20mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,001g, 94%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,21-4,99 (br s, 1H), 4,49 (br s, 2 H), 2,07 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,34-1,09 (m, 16H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

50

Etapa b) Formación de bencil 4-((terc-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)metil benzoato

A una solución de bencil 4-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metilbenzoato (3,60 g, 9,01 mmol) y trietilamina (1,094 g, 10,82 mmol) en DCM (50 mL) se agregó el di-*terc*-butil dicarbonato (2,164 g, 9,91 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 5 h. Se agregó H₂O (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1N de HCl (10 mL), una solución saturada acuosa de NaHCO₃, agua (2x 20 mL) y salmuera (1x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 5/95) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,303 g, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60-7,22 (m, 9H), 5,46 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 1,56 (s, 9H). HPLC (Condición A), Tr: 6,55 min (pureza de la HPLC: 99,7%).

Etapa c) Formación de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)metil-benzoico

Se burbujeó H₂ (1 atm) lentamente a través de una suspensión de 10% Pd/C (917 mg) en EtOH (25 mL) durante 15 min a TA. A esta suspensión luego se agregó una solución de bencil 4-((*terc*-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)metilbenzoato (4,303 g, 8,61 mmol) diluido en EtOH (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo 1 atm de H₂ durante 4,5 h a TA. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite para eliminar el catalizador. El EtOH se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que se utilizó en las siguientes etapas sin purificación adicional (3,520 g, 99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45-7,21 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 1,50 (s, 9H). HPLC (Condición A), Tr: 5,42 min (pureza de la HPLC: 96,1%).

Etapa d) Formación de terc-butil 4-((dodecanimidoilamino)oxi)carbonil]bencil[4-(trifluorometil)bencil]carbamato

A una solución de ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)metil-benzoico (102 mg, 0,25 mmol), N-hidroxidodecanimidamida (70 mg, 0,33 mmol) y DMAP (3 mg, 0,03 mmol) en DCM anhidro (15 mL) se agregó EDC (62 mg, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 14 h. La evaporación de los disolventes proporcionó un aceite. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 80/20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (36 mg, 24%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40-7,20 (m, 4H), 4,88 (br s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,36 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,45-1,16 (m, 16H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,42 min (pureza de la HPLC: 96,1%).

Etapa e) Formación de terc-butil 4-(trifluorometil)bencil[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]carbamato

Una solución de *terc*-butil 4-((dodecanimidoilamino)oxi)carbonil]bencil[4-(trifluoro-metil)bencil]carbamato en piridina se agitó bajo una atmósfera inerte a 120°C durante 4 h. La solución marrón resultante se evaporó (bajo alto vacío) y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 20/80) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (50 mg, 71%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35-7,14 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,36-1,12 (m, 16H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Etapa f) Formación de clorhidrato de N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

A una solución fría (0°C) de *terc*-butil 4-(trifluorometil)bencil[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]carbamato (43 mg, 0,07 mmol) en DCM (3 mL) se agregó una solución de HCl (4N en dioxano, 3 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó 3h a 0°C, luego 14h a TA. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco que se utilizó en las siguientes etapas sin purificación adicional (29 mg, 99%). M⁺(APCI): 486,0; M⁺(APCI): 488,2 HPLC (Condición A), Tr: 5,4 min (pureza de la HPLC: 82%).

Etapa g) Formación de etil oxo[4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acetato

A una solución fría (0°C) de clorhidrato de N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina (45 mg, 0,09 mmol) y DIEA (24 mg, 0,19 mmol) en DCM anhidro (1 mL) se agregó por goteo el éster etílico de ácido cloro-oxo-acético (24 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. La evaporación de los disolventes al vacío proporcionó un aceite naranja. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 1/9) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (38 mg, 75%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39-7,21 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (dq, J = 7,1 Hz, J₂ = 2,3 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,41-1,05 (m, 19H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,5 min (pureza de la HPLC: 88,8%).

Etapa h) Formación de ácido oxo[4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa e utilizando etil oxo[4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como

un polvo blanco (89%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,10-7,99 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,74 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,42-1,04 (m, 16H), 0,81 (t, J = 6,7 Hz, 3H). $\text{M}^+(\text{APCI})$: 558,4. HPLC (Condición A), Tr: 7,4 min (pureza de la HPLC: 98,6%).

Ejemplo 24: ácido $\{5-[(\text{dodecilamino})\text{sulfonil}]-2\text{-tienil}\text{metil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{-bencil}]\text{amino}\}$ (oxo)acético

5 *Etapa a) Formación de 2-(tien-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona*

Una solución de tiofeno-2-metilamina (4,203 g, 37,13 mmol) y de anhídrido ftálico (5,00 g, 33,76 mmol) en tolueno (100 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 3 h para eliminar el agua que se formó mediante destilación azeotrópica (Dean-Stark). El disolvente luego se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 mL), se lavó con agua (3x 30 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,78 g, 95%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,84 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,20 (d, 0,5H, J = 5,2 Hz), 7,19 (d, 0,5H, J = 5,2 Hz), 7,14 (m, 1H), 6,92 (d, 0,5H, J = 5,1 Hz), 6,91 (d, 0,5H, J = 5,1 Hz), 5,01 (s, 2H). HPLC (Condición A), Tr: 4,11 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

Etapa b) Formación de cloruro de 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]tiofeno-2-sulfonilo

15 A una solución fría (-78°C) de 2-(tien-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (6,78 g, 27,87 mmol) en DCM (56 mL) se agregó por goteo (en aproximadamente 10 min) ácido clorosulfónico (16,237 g, 139,3 mmol, 9,33 mL, d: 1,74) diluido en DCM (9,3 mL). La mezcla de reacción se agitó 2 h a -78°C, luego 1 h a -40°C y durante toda la noche a TA. La solución marrón resultante se vertió en hielo. La mezcla se extrajo con DCM (3x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x 200 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillento. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{AcOEt}/\text{c-Hex}$ 1/4 a 1/3 a 1/2 en aproximadamente 1 h) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,42 g, 67%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,89 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,05 (s, 2H). HPLC (Condición A), Tr: 4,6 min (pureza de la HPLC: 94,8%).

25 *Etapa c) Formación de 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida*

30 A una solución de cloruro de 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]tiofeno-2-sulfonilo (2,00 g, 5,85 mmol), DIEA (1,134 g, 8,78 mmol) en DCM (20 mL) se agregó dodecil amina (1,41 g, 7,61 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se agregó una solución acuosa 1 M de HCl (10 mL) y las capas acuosas se extrajeron con DCM (2x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillento. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{AcOEt}/\text{c-Hex}$ 1/4 a 4/1 en aproximadamente 0,5 h) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,10 g, 73%). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,91 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,05 (s, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,35-1,16 (m, 18H), 0,86 (t, J = 7,9 Hz, 3H) $\text{M}(\text{LC}/\text{MS})$: 489,3; $\text{M}^+(\text{LC}/\text{MS})$: 491,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,64 min (pureza de la HPLC: 95,9%).

35 *Etapa d) Desprotección de 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida; formación de 5-(aminometil)-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida*

40 A una solución de 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida (2,069 g, 4,22 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó hidrato de hidrazina (0,614 mL, 633 mg, d: 1,030, 12,65 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 3h y luego se enfrió hasta alcanzar TA. El precipitado blanco se retiró mediante la filtración y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20mL) y el precipitado se eliminó mediante filtración. Los disolventes recogidos se concentraron para proporcionar un aceite incoloro que se volvió sólido en reposo (1,5 g, 99%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7,37 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 20H), 0,86 (t, J = 7,6 Hz, 3H). $\text{M}(\text{LC}/\text{MS})$ (ESI): 359,2; $\text{M}^+(\text{LC}/\text{MS})$ (ESI): 361,2. HPLC (Condición A), Tr: 4,5 min (pureza de la HPLC: 95%).

45 *Etapa e) Formación de N-dodecil-5-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]tiofeno-2-sulfonamida*

50 A una solución de 5-(aminometil)-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida (797 mg, 2,21 mmol) y 4-trifluorometil-benzaldehído (350 mg, 2,01 mmol) en DCE (50 mL) se agregó de una vez $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (596 mg, 2,81 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. Se agregaron 30 mL de una solución saturada acuosa de NaHCO_3 a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillento. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{AcOEt}/\text{c-Hex}$ 1/4 a 1/2 en aproximadamente 1h) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (675 mg, 64%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,60 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, 0,7H, J = 8,0 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,85-1,55 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,22 (s, 18H), 0,87 (t, 3H, 6,6 Hz). $\text{M}(\text{LC}/\text{MS})$ (ESI): 517,2; $\text{M}^+(\text{LC}/\text{MS})$ (ESI): 519,2 HPLC (Condición A), Tr: 5,27 min (pureza de la HPLC: 97,2%).

Etapa f) Formación de etil $\{ \{ 5-[(\text{dodecilamino})\text{sulfonil}] \text{tien-2-il} \} \text{metil} \} [4-(\text{trifluoro-metil})\text{bencil}] \text{amino} \} (\text{oxo}) \text{acetato}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa b pero utilizando N-dodecil-5- $\{ \{ 4-(\text{trifluorometil})\text{bencil} \} \text{amino} \} \text{metil} \} \text{tiofeno-2-sulfonamida}$ proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (360 g, 45%).

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,66 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 7,42 (m, 2H), 7,37 (d, 0,7H, J = 8,0 Hz), 6,87 (d, 0,3H, J = 3,8 Hz), 6,86 (d, 0,7H, J = 3,8 Hz), 4,60 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,40-1,20 (m, 21H), 0,86 (t, 3H, 6,6 Hz) $\text{M}^-(\text{APCI})$: 617,2; $\text{M}^+(\text{APCI})$: 619,2 HPLC (Condición A), Tr: 7,1 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapa g) Formación de ácido $\{ \{ 5-[(\text{dodecilamino})\text{sulfonil}] \text{2-tienil} \} \text{metil} \} [4-(\text{trifluorometil})\text{-bencil}] \text{amino} \} (\text{oxo}) \text{acético}$

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa e pero utilizando etil $\{ \{ 5-[(\text{dodecilamino})\text{sulfonil}] \text{tien-2-il} \} \text{metil} \} [4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}] \text{amino} \} (\text{oxo}) \text{-acetato}$ proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora (96%). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (m, 0,5H), 6,85 (m, 0,5H), 4,71 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,27 (m, 18H), 0,87 (t, J = 8,1 Hz, 3H). $\text{M}^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 589,1; $\text{M}^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 591,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,58 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

15 Ejemplo 25: ácido $\{ \{ 5-[(\text{dodecilamino})\text{sulfonil}] \text{2-tienil} \} \text{metil} \} [4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}] \text{-amino} \} (\text{oxo}) \text{acético}$, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido $\{ \{ 5-[(\text{dodecilamino})\text{sulfonil}] \text{2-tienil} \} \text{metil} \} [4-(\text{trifluorometil})\text{-bencil}] \text{amino} \} (\text{oxo}) \text{acético}$ proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (92%). $\text{M}^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 589,1; $\text{M}^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 591,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,58 min (pureza de la HPLC: 99,9%). Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 51,96; H, 6,93; N, 5,35%. Encontrado: C, 51,54; H, 6,96; N, 5,26%

Ejemplo 26: ácido $\{ \{ 4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}] \text{bencil} \} \{ 1-[(4\text{-metoxifenil})\text{sulfonil}] \text{-4-piperidinil} \} \text{metil} \} \text{amino} \} (\text{oxo}) \text{acético}$ *Etapa a) Formación de terc-butil* 4- $\{ \{ 4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}] \text{bencil} \} \text{amino} \} \text{metil} \} \text{-piperidina-1-carboxilato}$

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10, etapa b, pero comenzando a partir de 4-(aminometil)-1-N-Boc-piperidina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (74%). $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,36 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 3,90 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,33 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 1,67 (m, 2H), 1,49 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,23 (br s, 18H), 1,02-0,80 (m, 5H) $\text{M}^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 514,4; $\text{M}^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 516,7. HPLC (Condición A), Tr: 4,77 min (pureza de la HPLC: 97,8%).

30 *Etapa b) Formación de terc-butil* 4- $\{ \{ 4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}] \text{bencil} \} \{ \text{etoxi}(\text{oxo}) \text{-acetil} \} \text{amino} \} \text{metil} \} \text{-piperidina-1-carboxilato}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10, etapa c, pero utilizando *terc-butil* 4- $\{ \{ 4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}] \text{bencil} \} \text{amino} \} \text{metil} \} \text{-piperidina-1-carboxilato}$ proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (97%). $\text{M}^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 614,2; $\text{M}^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 616,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,86 min (pureza de la HPLC: 98,6%).

35 *Etapa c) Formación de clorhidrato de etil* $\{ \{ 4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}] \text{bencil} \} \{ \text{piperidin-4-ilmetil} \} \text{-amino} \} (\text{oxo}) \text{acetato}$

40 A una solución fría (0°C) de *terc-butil* 4- $\{ \{ 4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}] \text{bencil} \} \{ \text{etoxi}(\text{oxo}) \text{-acetil} \} \text{amino} \} \text{metil} \} \text{-piperidina-1-carboxilato}$ (3,84 g, 6,24 mmol) en DCM (25 mL) se agregó una solución 4 N de HCl en dioxano (31,1 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó 4 h a 0°C. La evaporación de los disolventes proporcionó un sólido amorfo blanco (73%). $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9,03 (m, 0,5H), 8,70 (m, 0,5H), 8,50 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 4,56 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,35-3,10 (m, 7H), 2,80 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,43-1,15 (m, 21H), 0,86 (m, 3H). $\text{M}^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 514,4; $\text{M}^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 516,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,68 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Etapa d) Formación de etil $\{ \{ 4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}] \text{bencil} \} \{ 1-[(4\text{-metoxifenil})\text{-sulfonil}] \text{piperidin-4-il} \} \text{metil} \} \text{amino} \} (\text{oxo}) \text{acetato}$

45 A una solución de clorhidrato de etil $\{ \{ 4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}] \text{bencil} \} \{ \text{piperidin-4-ilmetil} \} \text{-amino} \} (\text{oxo}) \text{acetato}$ (900 mg, 1,63 mmol), DIAE (527 mg, 4,07 mmol) y DMAP (20 mg, 0,16 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agregó cloruro de 4-metoxibenceno-sulfonilo (404 mg, 1,96 mmol) disuelto en THF (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó 14 h a TA. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en DCM (100 mL), se lavó con agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{AcOEt}/\text{c-Hex}$ 1/4 a 1/1 en aproximadamente 1 h) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (992 mg, 89%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,76 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,27 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,07 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,13 (d, 1H, J = 6,8 Hz),

50

3,07 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 2,32-2,12 (m, 2H), 1,80-1,55 (m, 6H), 1,45-1,20 (m, 24H), 0,89 (t, 3H, J = 7,9 Hz). MXAPCI: 684,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,84 min (pureza de la HPLC: 99,7%).

Etapas e) Formación de ácido $\{[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]\{1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-4-piperidinil\}metil\}amino\}(oxo)acético$

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa e pero utilizando etil $\{[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]\{1-[(4-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il\}metil\}amino\}(oxo)acetato$ proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (94%). 1H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,76 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,08 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,36 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,16 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,61 (m, 5H), 1,35-1,18 (m, 21H), 0,87 (t, 3H, J = 8,0 Hz). M⁻ (LC/MS(ESI)): 656,2; M⁺ (LC/MS(ESI)): 658,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,04 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Ejemplo 27: ácido $\{[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]\{1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-4-piperidinil\}metil\}amino\}(oxo)acético$, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido $\{[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]\{1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-4-piperidinil\}metil\}amino\}(oxo)acético$ proporcionó el compuesto del título como gránulos blancos (94,1%). M⁻ (LC/MS(ESI)): 656,2; M⁺ (LC/MS(ESI)): 658,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,04 min (pureza de la HPLC: 99,9%). Análisis calculado para C₃₅H₅₁N₃O₇S·C₇H₁₇NO₅: C, 59,13; H, 8,03; N, 6,57%. Encontrado: C, 58,73; H, 8,10; N, 6,57%

Ejemplo 28: ácido $\{[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]\{1-(1-naftil)etil\}amino\}(oxo)acético$

- 20 *Etapas a) Formación de aminas unidas a resina de fórmula (D) (Ver Esquema 5), por ejemplo la dodecilamina unida a resina*

25 La resina PS-MB-CHO HL (Argonaut Technologies Inc., 30 mg, 1,42 mmol/g, 0,0426 mmol, malla 100-200) se hinchó en 1% de HAc en DCE/TMOF (80/20) (1,0 mL) durante 15 min a TA. Se agregaron dodecilamina (24 mg, 0,128 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (27 mg, 0,128 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La resina se lavó sucesivamente con THF (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), THF (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar la dodecilamina unida a resina que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapas b) Formación de amidas unidas a resina de fórmula (VIII-1) (Ver Esquema 5, Método K), por ejemplo 4-clorometil-N-dodecil-benzamida unida a resina.

- 30 La dodecilamina unida a resina (descrita en la etapa a, 0,0426 mmol) se hinchó en DCM (1,0 mL) durante 15 min a TA. Se agregaron DIEA (28 mg, 0,213 mmol) y cloruro de 4-clorometilbenzoilo (40 mg, 0,213 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2h y luego 14 h a TA. La resina se lavó sucesivamente con THF (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), THF (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar la 4-clorometil-N-dodecil-benzamida unida a resina que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapas c) Formación de aminas secundarias unidas a resina de fórmula (III-I) (Ver Esquema 5), por ejemplo N-dodecil-4- $\{[1-(1-naftil)etil]amino\}metil\}benzamida$ unida a resina

- 40 La 4-clorometil-N-dodecil-benzamida unida a resina (descrita en la etapa b, 0,0426 mmol) se hinchó en NMP (0,25 mL) durante 15 min a TA. Se agregaron DIEA (33 mg, 0,256 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (94,4 mg, 0,256 mmol) y 1-naftalen-1-il-etilamina (44 mg, 0,256 mmol) disueltos en NMP (0,75 mL) y la mezcla de reacción se agitó 14 h a 80°C. La resina se lavó sucesivamente con THF (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), THF (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar la N-dodecil-4- $\{[1-(1-naftil)etil]amino\}metil\}benzamida$ unida a resina que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

- 45 *Etapas d) Formación del éster oxámico unido a resina de fórmula (I-1) (Ver Esquema 1), por ejemplo etil $\{[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]\{1-(1-naftil)etil\}amino\}(oxo)acetato$ unido a resina*

50 La N-dodecil-4- $\{[1-(1-naftil)etil]amino\}metil\}benzamida$ unida a resina (descrita en la etapa c, 0,0426 mmol) se hinchó en DCM (1,0 mL) durante 15 min a 0°C. Se agregaron DIEA (28 mg, 0,213 mmol) y éster etílico de ácido cloro-oxo-acético (29 mg, 0,213 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 3 h a 0°C y luego 14 h a TA. La resina se lavó sucesivamente con THF (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), THF (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar el etil $\{[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]\{1-(1-naftil)etil\}amino\}(oxo)acetato$ unido a resina que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa e) Formación del ácido oxámico unido a resina de fórmula (I-1) (Ver Esquema 1), por ejemplo ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[1-(1-naftil)etil]amino}(oxo)acético unido a resina

El etil {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[1-(1-naftil)etil]amino}-(oxo)acetato unido a resina (descrito en la etapa d, 0,0426 mmol) se hinchó en THF (0,300 mL) durante 15 min a TA. Se agregó hidróxido de litio monohidrato (36 mg, 0,852 mmol) diluido en H₂O (0,060 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó 14 h a TA. La resina se lavó sucesivamente con THF (1x 15 min), H₂O (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), THF (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar el ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[1-(1-naftil)etil]amino}(oxo)acético unido a resina que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

10 *Etapa f) Escisión del ácido oxámico unido a resina de fórmula (I-1); formación del ácido oxámico de fórmula (II) (Ver Esquema 1), por ejemplo ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[1-(1-naftil)etil]amino}(oxo)acético*

El ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[1-(1-naftil)etil]amino}(oxo)-acético unido a resina (descrito en la etapa e, 0,0426 mmol) se vertió en TFA/DCM 20/80 (2 mL) durante 1 h a TA. La resina se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El producto bruto se purificó en una columna SPE (Sorbent NH₂, Isolute® 1g, 0,71 mmol/g) como se describe a continuación: la columna se equilibró con DCM (2x 10 mL) y el producto bruto (diluido en 1 mL DCM) se vertió en la columna. La columna se lavó con DCM (2x 5 mL) y luego con dioxano (2x 5 mL) y el compuesto del título finalmente eluyó con HCl 2N en dioxano (2x 2 mL). La evaporación de las fracciones que contienen HCl al vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (6,5 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 543,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 545,8. HPLC (Condición A), Tr: 6,67 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

20 Ejemplo 29: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(2-carboxi-1-fenilet)amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando éster etílico de 2-fenilglicina clorhidrato en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (15 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 523,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 525,9. HPLC (Condición A), Tr: 5,57 min (pureza de la HPLC: 95,7%).

Ejemplo 30: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(2-metoxi-1-metilet)amino}(oxo)acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 2-amino-1-metoxipropano en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (3,7 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 461,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 463,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,9 min (pureza de la HPLC: 98,1%).

Ejemplo 31: ácido (4-bromo{{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}anilino}(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 4-bromoanilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (2 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 548,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,44 min (pureza de la HPLC: 90,5%).

Ejemplo 32: ácido ({{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}anilino}(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando anilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (3,1 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 465,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 467,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,1 min (pureza de la HPLC: 91,9%).

Ejemplo 33: ácido ((2-(3-clorofenil)etil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 2-(3-clorofenil)etilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (5 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 527,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 530,6. HPLC (Condición A), Tr: 6,66 min (pureza de la HPLC: 96,1%).

40 Ejemplo 34: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}2-(3-metoxifenil)etil}amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 2-(3-metoxifenil)etilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (8,9 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 523,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 525,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,35 min (pureza de la HPLC: 97,2%).

Ejemplo 35: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}((d,1)-trans-2-fenilciclopropil)amino}(oxo)acético

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando clorhidrato de (d,1)-trans-2-fenilciclopropilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (5,5 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 505,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 507,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,42 min (pureza de la HPLC: 80,0%).

50

Ejemplo 36: ácido ((d,1)-trans-2-(benciloxi)ciclopentil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando (d,1)-2-benciloxiciclopentilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (12,3 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 563,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 565,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,68 min (pureza de la HPLC: 97,7%).

5 Ejemplo 37: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-4-fenoxianilino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 4-fenoxianilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (11,2 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 557,7; M⁺(LC/MS(ESI)): 559,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,64 min (pureza de la HPLC: 94,3%).

Ejemplo 38: ácido [4-[(dodecilamino)carbonil]bencil](1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (11,6 mg).

M⁻(LC/MS(ESI)): 519,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 521,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,62 min (pureza de la HPLC: 81,1%).

Ejemplo 39: ácido ((1-bencil-4-piperidinil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino(oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 4-amino-1-bencilpiperidina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (4,3 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 562,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 564,7. HPLC (Condición A), Tr: 4,69 min (pureza de la HPLC: 68,8%).

Ejemplo 40: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}2-(4-fenoxifenil)etil}amino}(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (4 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 585,6; M⁺(LC/MS(ESI)): 587,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,91 min (pureza de la HPLC: 97,1%).

Ejemplo 41: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}2-(2-fenoxifenil)etil}amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 2-fenoxifenetilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (4,7 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 584,9; M⁺(LC/MS(ESI)): 586,9. HPLC (Condición A), Tr: 6,93 min (pureza de la HPLC: 97,9%).

25 Ejemplo 42: ácido ((2-[1,1'-bifenil]-4-iletil){4-[(dodecilamino)carbonil] bencil}-amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (3,9 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 569,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 571,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,92 min (pureza de la HPLC: 96,5%).

Ejemplo 43: ácido (([1,1'-bifenil]-3-ilmetil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-amino(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 3-fenilbencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (6,2 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 555,7; M⁺(LC/MS(ESI)): 557,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,54 min (pureza de la HPLC: 81%).

Ejemplo 44: ácido (3-(benciloxi){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}anilino(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 3-(benciloxi)anilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (10,3 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 571,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 573,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,35 min (pureza de la HPLC: 94,5%).

Ejemplo 45: ácido ([4-(benzoilamino)bencil]{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando 4-benzamidobencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (1,8 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 598,8; M⁺(LC/MS(ESI)): 600,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,93 min (pureza de la HPLC: 55,1%).

Ejemplo 46: N-(carboxicarbonil)-N-{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-3-fenil-beta-alanina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando ácido dl-3-amino-3-fenilpropiónico en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (7,5 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 537,7; M⁺(LC/MS(ESI)): 539,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,57 min (pureza de la HPLC: 57,3%).

45

Ejemplo 47: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil}-amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando clorhidrato 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un polvo marrón (7,4 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 562,9; M⁺(LC/MS(ESI)): 565,7. HPLC (Condición A), Tr: 6,02 min (pureza de la HPLC: 94,2%).

5 Ejemplo 48: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(4-pentilbencil)amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando clorhidrato de 4-pentil-bencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (9,3 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 549,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 551,1. HPLC (Condición A), Tr: 7,04 min (pureza de la HPLC: 97,1%).

Ejemplo 49: ácido [4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(1-feniletíl)amino}(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 pero utilizando d,1- α -metilbencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (14,6 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 493,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 495,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,11 min (pureza de la HPLC: 92,1%).

Ejemplo 50: ácido (bencil{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

15 *Etapa a) Formación de aminas unidas a resina de fórmula (D) (Ver Esquema 5), por ejemplo la dodecilamina unida a resina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa a, proporcionó el compuesto del título.

Etapa b) Formación de aminas protegidas unidas a resina de fórmula (VII-1) (Ver Esquema 5), por ejemplo el 9H-fluoren-9-ilmetil 3-[(dodecilamino)carbonil]bencilcarbamato unido a resina

20 La dodecilamina unida a resina (descrita en la etapa a, 0,0426 mmol) se hinchó en NMP (0,25 mL) durante 15 min a TA. Se disolvieron DIEA (44 mg, 0,340 mmol), ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico (64 mg, 0,170 mmol) y PyBOP® (89 mg, 0,170 mmol) en NMP (0,75 mL) y se agitó durante 15 min a TA. La solución se agregó a la resina y la mezcla de reacción resultante se agitó 14 h a TA. La resina se lavó sucesivamente con NMP (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), THF (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

25 *Etapa c) Desprotección con Fmoc de las aminas protegidas unidas a resina de fórmula (VII-1) (Ver Esquema 5); por ejemplo formación de la 3-(aminometil)-N-dodecilbenzamida unida a resina*

30 El 9H-fluoren-9-ilmetil 3-[(dodecilamino)carbonil]bencilcarbamato unido a resina (descrito en la etapa b, 0,0426 mmol) se trató con una solución al 20% (v/v) de piperidina en DMF (4 mL, 1x 5 min, luego nuevamente 2x 15 min con una solución nueva de piperidina en DMF). La resina se lavó sucesivamente con DMF (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

35 *Etapa d) Formación de aminas secundarias unidas a resina de fórmula (III-1) (Ver Esquema 5, Método L), por ejemplo 3-[(bencilamino)metil]-N-dodecilbenzamida unida a resina*

40 La 3-(aminometil)-N-dodecilbenzamida unida a resina (descrita en la etapa c, 0,0426 mmol) se hinchó en THF/TMOF 80/20 (1,0 mL) durante 15 min a TA. Se agregó benzaldehído (45 mg, 0,426 mmol) y la mezcla se agitó 14 h a TA. La resina se lavó con 10% TMOF en THF anhidro (2x 15 min, luego 2x 60 min), luego con THF anhidro (1x 30 min). La resina luego se vertió en THF anhidro (1,0 mL) y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (27 mg, 0,128 mmol) y la mezcla se agitó 14 h a TA. La resina se lavó sucesivamente con THF (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

45 *Etapa e) Formación de éster oxámico unido a resina de fórmula (I-1) (Ver Esquema 1), por ejemplo, etil (bencil{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato unido a resina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa d, pero utilizando la 3-[(bencilamino)metil]-N-dodecilbenzamida unida a resina (descrita en la etapa d, 0,0426 mmol) proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

50

Etapa f) Formación del ácido oxámico unido a resina de fórmula (I-1) (Ver Esquema 1), por ejemplo ácido (bencil{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético unido a resina

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa e, pero utilizando el etil (bencil{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato unido a resina (descrito en la etapa e, 0,0426 mmol) proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa g) Escisión del ácido oxámico unido a resina de fórmula (I-1); formación del ácido oxámico de fórmula (I) (Ver Esquema 1), por ejemplo ácido (bencil{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)-(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa f, pero utilizando el ácido (bencil{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético unido a resina (descrito en la etapa f, 0,0426 mmol) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (15,5 mg). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,70-7,08 (m, 9H), 4,43 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,34-3,20 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H), 1,37-1,10 (m, 18H), 0,80 (t, J = 8,6 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 479,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 481,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,28 min (pureza de la HPLC: 80,3%).

Ejemplo 51: ácido {{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[4-(metilsulfonyl)bencil]amino}-(oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-(metilsulfonyl)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (16,2 mg). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,00-7,25 (m, 8H), 4,61-4,46 (m, 4H), 3,32-3,23 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,60-1,45 (m, 2H), 1,36-1,12 (m, 18H), 0,80 (t, J = 8,7 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 557,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 559,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,71 min (pureza de la HPLC: 86,5%).

Ejemplo 52: ácido ((3-cianobencil){3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 3-cianobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 506,6

Ejemplo 53: ácido {{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 548,9

Ejemplo 54: ácido [(4-clorobencil)(3-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)bencil]-amino](oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando clorhidrato de 4-n-pentilbencil-amina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-cloro-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 507,7

Ejemplo 55: ácido oxo{[4-{[2-(2-tienil)etil]amino}carbonil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando tiofeno-2-etilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-(trifluoro-metil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 491,6

35 Ejemplo 56: ácido {bencil[(3'-{[(2,2-difeniletíl]amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il)-metil]amino(oxo)acético

Etapa a) Formación de terc-Butil-3-bromo benzoato

40 A una mezcla de ácido 3-bromobenzoico (100 g, 0,5 mol), carbonato de plata (276 g, 1 mol) y tamices moleculares secos (100 g) tomados en CH₂Cl₂ seco (2 L), se agregó *terc*-butilbromuro (115 mL, 1 mol) por goteo a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de NaHCO₃ (2x 500mL), agua (2x 500 mL), salmuera y se secó. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar *terc*-butil-3-bromobenzoato (70 g, 57%).

Etapa b) Formación de terc-butyl-3-(4-tolil) bromobenzoato

45 A una mezcla de *terc*-butil-3-bromobenzoato (65 g, 0,25 mol), ácido 4-tolil borónico (41,3 g, 0,30 mol) y carbonato de sodio (150 g) en una mezcla de tolueno (500mL) y agua (50 mL) se agregó tetrakis-trifenilfosfina paladio(0) (14,5 g, 0,05 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche. Se enfrió hasta alcanzar TA, la capa de tolueno se separó. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar *terc*-butil-3-(4-tolil)benzoato (62 g, 90%).

Etapa c) Formación de 4-(3-terc-butoxi carbonil fenil)bencil bromuro

A una solución de terc-Butil-3-(4-tolil) benzoato (60 g, 0,22 mol) en CCl₄ (800 mL) se agregaron NBS (47,8 g, 0,268 mol) y benzoilperóxido (10 g) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche. Se enfrió hasta alcanzar TA y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar bromuro de 4-(3-terc-butoxi carbonil fenil)bencilo (65 g, 84%).

Etapa d) Formación de clorhidrato de 4-(3-Carboxifenil)bencilamina

Se pasó gas amoníaco a través de una solución enfriada de bromuro de 4-(3-terc-butoxicarbonilfenil)bencilo (65 g, 0,18 mol) en metanol (2 L) durante 6h. Luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. El metanol se retiró al vacío. Al residuo se agregó solución acuosa 6N de HCl (200 mL) y se agitó durante toda la noche. Se concentró completamente para obtener 4-(3-carboxifenil)bencilamina como una sal clorhidrato (20 g, 41%).

Etapa e) Formación de N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina

Una solución de clorhidrato de 4-(3-carboxifenil)bencilamina (20 g, 0,075 mol) en Na₂CO₃ al 10% (350 mL) y dioxano (100 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C con agitación. Se agregó una solución de Fmoc-OSu (30,7 g, 0,091 mol) en dioxano (100 mL) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3h. Se acidificó con solución acuosa 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3x 400 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3x 500 mL), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano/metanol (9:1) para proporcionar N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina (16 g). Esto se purificó adicionalmente mediante recristalización a partir de THF/ éter de Pet, lo que proporcionó el producto puro del título (8 g).

Etapa f) Formación de ácido {bencil[(3'-[(2,2-difeniletíl)amino]carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2,2-difenil-etilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 569,5

Ejemplo 57: ácido {(3-cianobencil)[(3'-[(2,2-difeniletíl)amino]carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2,2-difenil-etilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 3-ciano-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 594,4

Ejemplo 58: ácido {(4-clorobencil)[(3'-[(2,2-difeniletíl)amino]carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2,2-difenil-etilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-cloro-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 605,3

Ejemplo 59: ácido {(3'-[(2,2-difeniletíl)amino]carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2,2-difenil-etilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 637,4

Ejemplo 60: ácido ((3-cianobencil)[(3'-[(2-(4-fenoxifenil)etil]amino)carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 4-fenoxi-fenetilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 3-cianobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 610,4

Ejemplo 61: ácido oxo{[(3'-[(2-(4-fenoxifenil)etil]amino)carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 4-fenoxi-fenetilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 653,4

Ejemplo 62: ácido [(3-cianobencil)[(3'-[(octilamino)carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando octilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 3-cianobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 526,4

Ejemplo 63: ácido [(4-clorobencil)({3'-[(octilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil)-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando octilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-clorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 537,4

5 Ejemplo 64: ácido {(3'-[(octilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil)[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando octilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-(trifluorometil)-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 569,4

Ejemplo 65: ácido {(3-cianobencil)({3'-[(3-fenilpropil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il}metil)amino}(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 3-fenilpropil-amina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 3-cianobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 532,4

Ejemplo 66: ácido [(3-cianobencil)({3'-[(dodecilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil)amino}(oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 3-cianobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 582,5

Ejemplo 67: ácido [(4-clorobencil)({3'-[(dodecilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil)-amino}(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-clorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 592,5

Ejemplo 68: ácido {(3'-[(dodecilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil)[4-(trifluoro-metil)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 625,5

25 Ejemplo 69: ácido {bencil[(3'-[(4-pentilbencil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il}metil)-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando clorhidrato de 4-n-pentilbencil-amina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 549,5

Ejemplo 70: ácido {(3-cianobencil)({3'-[(4-pentilbencil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il}metil)amino}(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando clorhidrato de 4-n-pentil-bencilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 3-cianobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 574,5

Ejemplo 71: ácido {(4-clorobencil)({3'-[(4-pentilbencil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il}metil)amino}(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando clorhidrato de 4-n-pentilbencil-amina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-clorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 584,3

Ejemplo 72: ácido oxo{[(3'-[(4-pentilbencil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il}metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando clorhidrato de 4-n-pentil-bencilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 617,5

Ejemplo 73: ácido oxo{[(3'-[(4-fenilbutil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il}metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 4-fenilbutil-amina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-(trifluoro-metil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 589,5

45

Ejemplo 74: ácido $\{(3\text{-cianobencil})\{(3'\text{-}\{(2\text{-mesitiletil})\text{amino}\}\text{carbonil})\{1,1'\text{-bifenil}\}\text{-4-il}\}\text{metil}\}\text{amino(oxo)acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2-(2,4,6-trimetil-fenil)-etilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 3-cianobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 560,5

5 Ejemplo 75: ácido $\{(4\text{-clorobencil})\{(3'\text{-}\{(2\text{-mesitiletil})\text{amino}\}\text{carbonil})\{1,1'\text{-bifenil}\}\text{-4-il}\}\text{metil}\}\text{amino(oxo)acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2-(2,4,6-trimetil-fenil)-etilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-clorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 570,4

Ejemplo 76: ácido $\{(3'\text{-}\{(2\text{-mesitiletil})\text{amino}\}\text{carbonil})\{1,1'\text{-bifenil}\}\text{-4-il}\}\text{metil}\{4\text{-}\{(trifluorometil)\text{bencil}\}\text{amino(oxo)acético}$

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2-(2,4,6-trimetil-fenil)-etilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 603,5

Ejemplo 77: ácido $\{(4\text{-clorobencil})\{(3'\text{-}\{(2\text{-}\{(4\text{-metoxifenil})\text{etil}\}\text{amino}\}\text{carbonil})\{1,1'\text{-bifenil}\}\text{-4-il}\}\text{metil}\}\text{amino(oxo)acético}$

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2-(4-metoxifenil)etilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(3-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-clorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 558,3

Ejemplo 78: ácido $\{4\text{-}\{(dodecilamino)\text{carbonil}\}\text{bencil}\}\{4\text{-}\{(metoxibencil)\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y p-anisaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (20,2 mg). $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 509,2; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 511,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,19 min (pureza de la HPLC: 80,2%).

Ejemplo 79: ácido $\{4\text{-}\{(dodecilamino)\text{carbonil}\}\text{bencil}\}\{4\text{-}\{(metilsulfonyl)\text{bencil}\}\text{amino}\}\text{-}\text{(oxo)acético}$

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-(metilsulfonyl)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (21,7 mg). $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 557,2; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 559,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,71 min (pureza de la HPLC: 92,3%).

Ejemplo 80: ácido $\{3\text{-}\{(dodecilamino)\text{carbonil}\}\text{bencil}\}\{4\text{-}\{(metoxibencil)\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y p-anisaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (18,3 mg). $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 509,4; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 511,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,22 min (pureza de la HPLC: 76,1%).

Ejemplo 81: ácido $\{3\text{-}\{(dodecilamino)\text{carbonil}\}\text{bencil}\}\{3\text{-}\{(trifluorometil)\text{bencil}\}\text{amino}\}\text{-}\text{(oxo)acético}$

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 3-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (19,4 mg). $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 547,2; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 549,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,58 min (pureza de la HPLC: 91%).

Ejemplo 82: ácido $\{4\text{-}\{(dodecilamino)\text{carbonil}\}\text{bencil}\}\{6\text{-}\{(trifluorometil)\}\text{-3-piridinil}\}\text{-metil}\}\text{amino(oxo)acético}$

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 6-(trifluorometil)piridina-3-carboxaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (33 mg). $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 548,3; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 550,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,03 min (pureza de la HPLC: 83,5%).

Ejemplo 83: ácido $4\text{-}\{(carboxycarbonil)\}\{3\text{-}\{(dodecilamino)\text{carbonil}\}\text{bencil}\}\text{amino}\}\text{-metil}\}\text{-benzoico}$

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y metil 4-formilbenzoato en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg). $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 523,8; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 525,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,45 min (pureza de la HPLC: 92,6%).

Ejemplo 84: ácido $\{3\text{-}\{(dodecilamino)\text{carbonil}\}\text{bencil}\}\{4\text{-}\{(hidroxil)\text{(óxido)amino}\}\text{-bencil}\}\text{-amino}\}\text{(oxo)acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-nitrobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título

como un aceite naranja (28 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 524,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 526,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,14 min (pureza de la HPLC: 64,5%).

Ejemplo 85: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(2\text{-fluorobencil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-fluorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (26 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 497,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 499,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,19 min (pureza de la HPLC: 78%).

Ejemplo 86: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(2\text{-piridinilmetil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-piridinacarboxaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (29 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 480,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 482,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,67 min (pureza de la HPLC: 89%).

Ejemplo 87: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(3\text{-tienilmetil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 3-tiofenocarboxaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (24 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 485,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 487,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,13 min (pureza de la HPLC: 64%).

Ejemplo 88: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(4\text{-hidroxibencil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-hidroxibenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (29 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 495,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 497,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,55 min (pureza de la HPLC: 81,1%).

Ejemplo 89: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(4\text{-fenoxibencil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-fenoxibenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (30 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 571,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 573,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,68 min (pureza de la HPLC: 77,3%).

Ejemplo 90: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}\{6\text{-}(\text{trifluorometil})\text{-}3\text{-piridinil}\}\text{metil}\}\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 6-(trifluorometil)piridina-3-carboxaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (32 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 550,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,19 min (pureza de la HPLC: 79,8%).

Ejemplo 91: ácido $3\text{-}((\text{carboxicarbonil})\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\})\text{amino}\}\text{metil}\text{-benzoico}$

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 3-carboxibenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (33 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 525,3 HPLC (Condición A), Tr: 5,53 min (pureza de la HPLC: 76%).

Ejemplo 92: ácido $5\text{-}((\text{carboxicarbonil})\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\})\text{amino}\}\text{metil}\text{-}2\text{-tiofenocarboxílico}$

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y ácido 5-formil-2-tiofenocarboxílico en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (31 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 529,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 531,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,32 min (pureza de la HPLC: 54%).

Ejemplo 93: ácido $\{4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}\{4\text{-}[\text{hidroxi}(\text{óxido})\text{amino}]\text{bencil}\}\text{-amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-nitrobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (28 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 524,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 526,3. HPLC (Condición A), Tr: 6 min (pureza de la HPLC: 58,5%).

50

Ejemplo 94: ácido ((1,3-benzodioxol-5-ilmetil){4-[(dodecilamino)carbonil]-bencil}amino)-(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y piperonal en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (27 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 523,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 526,4 HPLC (Condición A), Tr: 6,08 min (pureza de la HPLC: 59,8%).

Ejemplo 95: ácido [{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(2-fluorobencil)amino](oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-fluorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (30 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 497,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 499,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,2 min (pureza de la HPLC: 79,1%).

Ejemplo 96: ácido [{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(4-fenoxibencil)amino](oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-fenoxibenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (28 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 571,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 573,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,67 min (pureza de la HPLC: 64,5%).

Ejemplo 97: ácido 4{[(carboxicarbonil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino]-metil}-benzoico

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y metil 4-formilbenzoato en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 523,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 525,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,49 min (pureza de la HPLC: 62,9%).

Ejemplo 98: ácido 5-[(carboxicarbonil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino]metil-2-tiofenocarboxílico

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y ácido 5-formil-2-tiofenocarboxílico en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (28 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 529,2; M⁺(LCMS(ESI)): 531,7. HPLC (Condición A), Tr: 5,37 min (pureza de la HPLC: 58%).

Ejemplo 99: ácido [{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(2-tienilmetil)amino](oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-tiofenocarboxaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (6,8 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 485,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 487,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,11 min (pureza de la HPLC: 97,6%).

Ejemplo 100: ácido [{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(isopropil)amino](oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b e isopropilamina en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (21 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 431,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 433,3 HPLC (Condición A), Tr: 4,12 min (pureza de la HPLC: 85,5%).

Ejemplo 101: ácido ((3,5-diclorobencil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 3,5-diclorobencilamina en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (24 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 547,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 551,1. HPLC (Condición A), Tr: 6,61 min (pureza de la HPLC: 82%).

Ejemplo 102: ácido [(3,5-diclorobencil)(4-[(3,3-difenilpropil)amino]carbonil)-bencil]amino](oxo)acético

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 3,3-difenilpropilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 3,5-diclorobencilamina en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (22 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 573,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 575,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,13 min (pureza de la HPLC: 81,2%).

Ejemplo 103: ácido [(4-[(2-1,1'-bifenil)-4-iletil]amino]carbonil]bencil(3,5-diclorobencil)amino](oxo)acético

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 3,5-diclorobencilamina en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (21 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 559,6. HPLC (Condición A), Tr: 5,06 min (pureza de la HPLC: 79,7%).

Ejemplo 104: ácido [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)(4-[(2-[1,1'-bifenil]-4-iletil)amino]-carbonil)bencil]amino(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 2-(4-bifenil)-etilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y piperonilamina en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (23 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 535,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 537,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,46 min (pureza de la HPLC: 79,1%).

Ejemplo 105: ácido (2,3-dihidro-1H-inden-1-il{4-[(dodecilamino)carbonil)bencil]-amino)-(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 1-aminoindano en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (23 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 505,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 507,7 HPLC (Condición A), Tr: 6,28 min (pureza de la HPLC: 67,9%).

Ejemplo 106: ácido {2,3-dihidro-1H-inden-1-il{4-[(4-fenoxifenil)etil]amino}-carbonil)bencil]amino(oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 4-fenoxi-fenetilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 1-aminoindano en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (21 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 533,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 535,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,67 min (pureza de la HPLC: 67,3%).

Ejemplo 107: ácido {4-[(dodecilamino)carbonil)bencil}(4-piridinilmetil)amino(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-piridinacarboxaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 480,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 482,3. HPLC (Condición A), Tr: 4,35 min (pureza de la HPLC: 93,7%).

Ejemplo 108: ácido ([4-(dimetilamino)bencil]{4-[(dodecilamino)carbonil)bencil]amino)-(oxo)acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-dimetilaminobenzaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón (2 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 522,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 524,6. HPLC (Condición A), Tr: 4,57 min (pureza de la HPLC: 80,5%).

Ejemplo 109: ácido {4-[(dodecilamino)carbonil)bencil}(3-piridinilmetil)amino(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 3-piridinacarboxaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 480,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 482,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,41 min (pureza de la HPLC: 86,8%).

Ejemplo 110: ácido ((4-cianobencil){4-[(dodecilamino)carbonil)bencil]amino(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-cianobenzaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (6 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 504,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 506,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,85 min (pureza de la HPLC: 87,3%).

Ejemplo 111: ácido {4-[(dodecilamino)carbonil)bencil}(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-formiltiazol en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (4 mg). M⁻(APCI): 486,2; M⁺(APCI): 488,2 HPLC (Condición A), Tr: 5,48 min (pureza de la HPLC: 85,4%).

Ejemplo 112: ácido ({4-[(dodecilamino)carbonil)bencil}{2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il}metil)amino(oxo)acético

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-morfolino-1,3-tiazol-5-carbaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja (5 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 571,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 573,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,62 min (pureza de la HPLC: 97,7%).

Ejemplo 113: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(4\text{-piridinilmetil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-piridinacarboxaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja (5 mg). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 480,5; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 482,3. HPLC (Condición A), Tr: 4,34 min (pureza de la HPLC: 89,7%).

Ejemplo 114: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(3\text{-piridinilmetil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 3-piridinacarboxaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (7 mg). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 480,4; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 482,3. HPLC (Condición A), Tr: 4,36 min (pureza de la HPLC: 89,7%).

Ejemplo 115: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(3\text{-hidroxibencil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 3-hidroxibenzaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (4 mg). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 495,4; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 497,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,58 min (pureza de la HPLC: 82,5%).

Ejemplo 116: ácido $\{(4\text{-cianobencil})\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-cianobenzaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja (5 mg). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 504,3; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 506,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,86 min (pureza de la HPLC: 97,5%).

Ejemplo 117: ácido $\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(1,3\text{-tiazol-2-ilmetil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-formiltiazol en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite rojo (4 mg). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 486; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 488,5. HPLC (Condición A), Tr: 5,49 min (pureza de la HPLC: 68,3%).

Ejemplo 118: ácido $\{(3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil})\{2-(4\text{-morfolinil})-1,3\text{-tiazol-5-il}\}\text{metil}\}\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-morfolino-1,3-tiazol-5-carbaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja (4 mg). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 571,4; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 573,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,59 min (pureza de la HPLC: 96,3%).

Ejemplo 119: ácido $\{(1,3\text{-benzodioxol-5-ilmetil})\{3-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(3-aminometil)-benzoico en la etapa b y piperonal en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (6,3 mg). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 523,3; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 525,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,07 min (pureza de la HPLC: 97,4%).

Ejemplo 120: ácido $\{(4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil})\{2\text{-tienilmetil}\}\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-tiofenocarboxaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (2,4 mg). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 485,2; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 487,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,9 min (pureza de la HPLC: 90,4%).

Ejemplo 121: ácido $\{4-[(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}\}(2\text{-piridinilmetil})\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 2-piridinacarboxaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título

como un polvo blanco (5,0 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 480,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 482,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,66 min (pureza de la HPLC: 96,3%).

Ejemplo 122: ácido [4-[(dodecilamino)carbonil]bencil](3-tienilmetil)amino(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 3-tiofenocarboxaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (2,6 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 485,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 487,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,9 min (pureza de la HPLC: 95%).

Ejemplo 123: ácido [4-[(dodecilamino)carbonil]bencil](4-hidroxibencil)amino(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 4-hidroxibenzaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (3,3 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 495,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 497,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,47 min (pureza de la HPLC: 95,3%).

15 Ejemplo 124: ácido 3-[[[(carboxicarbonil)4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)-metil]-benzoico

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando dodecilamina en la etapa a, ácido Fmoc-(4-aminometil)-benzoico en la etapa b y 3-carboxibenzaldehído en la etapa d proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Condición C), proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (5,7 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 523,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 525,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,43 min (pureza de la HPLC: 95,5%).

20 Ejemplo 125: ácido [bencil(5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil)metil]amino(oxo)acético

Etapa a) Formación de aminas unidas a resina de fórmula (D) (Ver Esquema 5), por ejemplo la dodecilamina unida a resina

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa a, proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa b) Formación de las aminas protegidas unidas a resina de fórmula (VII-1) (Ver Esquema 5, Método L), por ejemplo la 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-N-dodecil-tiofeno-2-sulfonamida unida a resina

30 La dodecilamina unida a resina (descrita en la etapa a, 0,0426 mmol) se hinchó en DCM (1,0 mL) durante 15 min a TA. Se agregaron DIEA (33 mg, 0,256 mmol) y cloruro de 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]tiofeno-2-sulfonilo (44 mg, 0,128 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó 14 h a TA. La resina se lavó sucesivamente con NMP (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), THF (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

35 *Etapa c) Desprotección con ftalimida de las aminas protegidas unidas a resina de fórmula (VII-1) (Ver Esquema 5); por ejemplo, formación de la 5-(aminometil)-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida unida a resina*

40 La 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida unida a resina (descrita en la etapa b, 0,0426 mmol) se trató con una solución al 60% (v/v) de monohidrato de hidrazina en DMF (1,15 mL) y se agitó 14 h a TA. La resina se lavó sucesivamente con DMF (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa d) Formación de las aminas secundarias unidas a resina de fórmula (III-1) (Ver Esquema 5, Método L), por ejemplo la 5-[(bencilamino)metil]-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida unida a resina

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50, etapa d, utilizando benzaldehído y la 5-(aminometil)-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida unida a resina (descrita en la etapa c, 0,0426 mmol) proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa e) Formación del éster oxámico unido a resina de fórmula (I-1) (Ver Esquema 1), por ejemplo etil [bencil(5-[(dodecilamino)sulfonil]tien-2-il)metil]amino(oxo)acetato unido a resina

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa d, pero utilizando la 5-[(bencilamino)metil]-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida unida a resina (descrita en la etapa d, 0,0426 mmol) proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa f) Formación del ácido oxámico unido a resina de fórmula (I-1) (Ver Esquema 1), por ejemplo ácido [bencil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acético unido a resina

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa e, pero utilizando el etil [bencil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)-acetato unido a resina (descrito en la etapa e, 0,0426 mmol) proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa g) Escisión del ácido oxámico unido a resina de fórmula (I-1); formación del ácido oxámico de fórmula (I) (Ver Esquema 1), por ejemplo ácido [bencil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa f, pero utilizando el ácido [bencil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acético unido a resina (descrito en la etapa f, 0,0426 mmol) proporcionó el compuesto del título como una goma blanca (20 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 521,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 523,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,17 min (pureza de la HPLC: 86,2%).

Ejemplo 126: ácido [ciclopentil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acético

Etapa a) Formación de la 5-[(ciclopentilamino)metil]-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida unida a resina

15 La 5-(aminometil)-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida unida a resina (Ejemplo 125, etapa c, 0,23 mmol) se hinchó en una mezcla de HAc al 1% en DMF durante 15 min a TA. Luego se agregaron ciclopentanona (97 mg, 1,15 mmol) y cianoborohidruro de sodio (144 mg, 2,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 14 h a TA. La resina se lavó sucesivamente con DMF (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), THF (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20 *Etapa b) Formación de etil [ciclopentil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acetato unido a resina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa d pero utilizando 5-[(ciclopentilamino)metil]-N-dodeciltiofeno-2-sulfonamida unida a resina proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

25 *Etapa c) Escisión del etil [ciclopentil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acetato unido a resina; formación del etil [ciclopentil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acetato*

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa f pero utilizando etil [ciclopentil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acetato unido a resina proporcionó un aceite amarillo. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 10%). M⁺(LC/MS(ESI)): 527,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 529,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,94 min (pureza de la HPLC: 91,0%).

Etapa d) Formación de ácido [ciclopentil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa e, pero utilizando etil [ciclopentil({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora (96%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,25 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,76 (t, 2H, J = 7,3Hz), 1,81 (m, 2H), 1,79-1,41 (m, 8H), 1,29 (m, 19H), 0,91 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 499,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 501,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,09 min (pureza de la HPLC: 78,7%).

Ejemplo 127: ácido (({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil){3-[hidroxi(óxido)-amino]bencil}amino)(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando dodecilamina en la etapa a y 3-nitrobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (29 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 566,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 568,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,23 min (pureza de la HPLC: 61,7%).

Ejemplo 128: ácido [({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)(4-metoxibencil)amino]-(oxo)acético

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando dodecilamina en la etapa a y p-anisalaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (27 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 551,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 553,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,26 min (pureza de la HPLC: 73,3%).

Ejemplo 129: ácido [({5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)(2-fluorobencil)amino]-(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando dodecilamina en la etapa a y 2-fluorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (28 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 539,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 541,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,33 min (pureza de la HPLC: 70%).

Ejemplo 130: ácido $\{[5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil]metil\}[4-(metilsulfonil)-bencil]amino(oxo)acético$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando dodecilamina en la etapa a y 4-(metilsulfonil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (36 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 599,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 601,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,81 min (pureza de la HPLC: 69,4%).

5 Ejemplo 131: ácido $[5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil]metil\}(4-fenoxibencil)amino-(oxo)acético$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando dodecilamina en la etapa a y 4-fenoxibenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (33 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 613,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 615,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,78 min (pureza de la HPLC: 68,5%).

Ejemplo 132: ácido 4- $\{[carboxicarbonil]\{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil]metil\}-amino\}metil\}benzoico$

- 10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando dodecilamina en la etapa a y metil 4-formilbenzoato en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (5 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 565,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 567,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,43 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Ejemplo 133: ácido $\{[5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil]metil\}\{6-(trifluorometil)-3-piridinil\}metil\}amino(oxo)acético$

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando dodecilamina en la etapa a y 6-(trifluorometil)piridina-3-carboxaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (30 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 590,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 592,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,25 min (pureza de la HPLC: 61,7%).

Ejemplo 134: ácido $\{[5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil]metil\}[3-(trifluorometil)-bencil]amino(oxo)acético$

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando dodecilamina en la etapa a y 3-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (19 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 589,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 591,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,43 min (pureza de la HPLC: 81,5%).

Ejemplo 135: ácido $[3-clorobencil]\{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil\}metil\}amino-(oxo)acético$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando dodecilamina en la etapa a y 3-clorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (21 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 556; M⁺(LC/MS(ESI)): 558. HPLC (Condición A), Tr: 6,32 min (pureza de la HPLC: 81,9%).

- 25 Ejemplo 136: ácido $\{[5-\{[3,3-difenilpropil]amino\}sulfonil]-2-tienil\}metil\}[3-(trifluoro-metil)bencil]amino(oxo)acético$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando 3,3-difenil-propilamina en la etapa a y 3-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (17 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 615,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 61,7,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,12 min (pureza de la HPLC: 75,7%).

Ejemplo 137: ácido $\{[3-clorobencil]\{5-\{[3,3-difenilpropil]amino\}sulfonil]-2-tienil\}-metil\}amino(oxo)acético$

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando 3,3-difenil-propilamina en la etapa a y 3-clorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (15 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 582,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 585,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,01 min (pureza de la HPLC: 72,1%).

Ejemplo 138: ácido (oxo) $\{[5-\{[2-(4-fenoxifenil)etil]amino\}sulfonil]-2-tienil\}metil\}[3-(trifluorometil)bencil]amino\}acético$

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a y 3-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (22 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 617,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 619,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,15 min (pureza de la HPLC: 77,1%).

Ejemplo 139: ácido $\{[3-clorobencil]\{5-\{[2-(4-fenoxifenil)etil]amino\}sulfonil]-2-tienil\}metil\}amino(oxo)acético$

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando 4-fenoxi-fenetilamina en la etapa a y 3-clorobenzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (20 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 584; M⁺(LC/MS(ESI)): 586. HPLC (Condición A), Tr: 5,0 min (pureza de la HPLC: 79%).

Ejemplo 140: ácido $\{[5-\{[2-1,1'-bifenil]-4-iletil\}amino\}sulfonil]-2-tienil\}metil\}[3-(trifluorometil)bencil]amino(oxo)acético$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 125 utilizando 2-(4-bifenil)-etilamina en la etapa a y 3-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (20 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 601,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 603,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,13 min (pureza de la HPLC: 71,4%).

45

Ejemplo 141: ácido ({{1-[[[(ciclohexilamino)carbonil]-4-piperidinil]metil]}4-[(dodecil-amino) carbonil]bencil} amino)(oxo)acético

Etapa a) Formación de terc-butil 4-[[{4-[(benciloxi)carbonil]bencil}amino]metil]-piperidina-1-carboxilato

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa a pero utilizando 4-(aminometil)-1-Boc-piperidina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (8,045 g, 63%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,45-7,30 (m, 7H), 5,35 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,67 (t, 2H, J = 12,3 Hz), 2,48 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 1,70 (d, 2H, J = 13,4 Hz), 1,59 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,16-1,02 (m, 2H). M⁺(LC/MS (ESI)): 439,6. HPLC (Condición A), Tr: 3,66 min (pureza de la HPLC: 91,9%).

10 *Etapa b) Formación de terc-butil 4-[[{4-[(benciloxi)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)acetil]-amino]metil]piperidina-1-carboxilato*

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa b pero utilizando *terc*-butil 4-[[{4-[(benciloxi)carbonil]bencil}amino]metil]piperidina-1-carboxilato proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla (8,50 g, 87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,05 (m, 2H), 7,46-7,29 (m, 7H), 5,35 (br s, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,08 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 2,61 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,36 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 1,20-1,02 (m, 2H). M⁻(LC/MS (ESI)): 537,8; M⁺(LC/MS (ESI)): 539,5. HPLC (Condición A), Tr: 5,68 min (pureza de la HPLC: 98,4%).

Etapa c) Desprotección de terc-butil 4-[[{4-[(benciloxi)carbonil]bencil}-[etoxi(oxo)-acetil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato; formación de ácido 4-[[{1-(terc-butoxi-carbonil)piperidin-4-il] metil}[etoxi(oxo)acetil]-amino]metil]benzoico

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1, etapa c pero utilizando *terc*-butil 4-[[{4-[(benciloxi)carbonil]bencil}[etoxi(oxo)acetil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (6,80 g, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,10 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,30-1,00 (m, 5H). M⁻(APCI): 447,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,31 min (pureza de la HPLC: 98,4%).

Etapa d) Formación de ácido 4-[[[etoxi(oxo)acetil](piperidin-4-ilmetil)amino]metil] benzoico

25 A una solución de ácido 4-[[{1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil}[etoxi(oxo)acetil]-amino]metil]benzoico (5,80 g, 12,93 mmol) en DCM (150 mL) se agregó TFA (9,90 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 3 h, se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite rosado (7,93 g, 99,9%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,7 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,64 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,33 (q, 0,9H, J = 7,2 Hz), 4,23 (q, 1,1H, J = 7,2 Hz), 3,33-3,22 (m, 2H), 3,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 2,90-2,69 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,40-1,21 (m, 3H), 1,16 (t, 2H, J = 7,1 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 1,87 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

30

Etapa e) Formación de ácido 4-[[[etoxi(oxo)acetil]({1-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]piperidin-4-il}metil)amino]metil]benzoico

35 A una solución de ácido 4-[[[etoxi(oxo)acetil](piperidin-4-ilmetil)amino]metil]benzoico (7,650 g, 16,54 mmol) en dioxano/H₂O (1/1) (120 mL) se agregó Fmoc-OSu (6,697 g, 19,85 mmol) y una solución acuosa 1 M de NaHCO₃ (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1,25 h, luego se concentró al vacío. El residuo oleoso disuelto en DCM (120 mL) se lavó con una solución acuosa 1N hasta alcanzar pH 1, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/c-Hex 1/4 a 1/1 en aproximadamente 1h) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (3,755 g, 40%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,1 (m, 2H), 7,75 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,38 (m, 4H), 7,29 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 4,70 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,45-4,07 (m, 7H), 3,0 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,7-1,5 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,38 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 1,31-1,21 (m, 3H), 1,0-0,8 (m, 2H). M⁻(LC/MS (ESI)): 569,4; M⁺(LC/MS (ESI)): 571,8. HPLC (Condición A), Tr: 4,83 min (pureza de la HPLC: 99,3%).

40

Etapa J) Formación de la dodecilamina unida a resina

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa a, proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa g) Formación del 9H-fluoren-9-ilmetil 4-[[{4-[(dodecilamino)-carbonil] bencil} etoxi(oxo)acetil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato unido a resina

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50, etapa b utilizando ácido 4-[[[etoxi(oxo)acetil]({1-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]piperidin-4-il}metil)-amino]metil]benzoico y la dodecilamina unida a resina proporcionó el compuesto del título.

Etapa h) Formación del etil [4-[(dodecilamino)carbonil]bencil](piperidin-4-ilmetil)amino(oxo)acetato unido a resina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50, etapa c utilizando el 9H-fluoren-9-ilmetil 4-[[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]etoxi(oxo)-acetil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato unido a resina proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

5 *Etapa i) Formación del etil (({1-[(ciclohexilamino)carbonil]piperidin-4-il}metil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato unido a resina*

10 El etil [4-[(dodecilamino)carbonil]bencil](piperidin-4-ilmetil)amino-(oxo)acetato unido a resina (descrito en la etapa h, 0,0426 mmol) se hinchó en THF (0,5 mL) durante 15 min a TA. Se agregó isocianato de ciclohexilo (18 mg, 0,143 mmol) disuelto en THF (0,9 mL) y TEA (29 mg, 0,282 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 14 h a TA. La resina se lavó sucesivamente con THF (1x 15 min), MeOH (1x 15 min), THF (1x 15 min), MeOH (3x 10 min), DMF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), THF (3x 10 min), MeOH (1x 5 min), DCM (3x 10 min) y con Et₂O (1x 10 min). La resina luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa j) Formación del ácido (({1-[(ciclohexilamino)carbonil]-4-piperidinil}-metil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético unido a resina

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa e, pero utilizando el etil (({1-[(ciclohexilamino)carbonil]piperidin-4-il}metil) {4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato unido a resina (descrito en la etapa i, 0,0426 mmol) proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20 *Etapa k) Formación de ácido (({1-[(ciclohexilamino)carbonil]-4-piperidinil}metil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28, etapa f, pero utilizando el ácido (({1-[(ciclohexilamino)carbonil]-4-piperidinil}metil){4-[(dodecil-amino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético unido a resina (descrito en la etapa j, 0,0426 mmol) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg). M⁻(ESI): 611,4; M⁺(ESI): 613,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,9 min (pureza de la HPLC: 93,1%).

25 Ejemplo 142: ácido (({1-[[4-(dimetilamino)anilino]carbonil]-4-piperidinil}metil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 141 utilizando dodecilamina en la etapa f y 4-(dimetilamino)fenil isocianato en la etapa i proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (17 mg). M⁻(ESI): 648,2; M⁺(ESI): 650,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,49 min (pureza de la HPLC: 95,9%).

30 Ejemplo 143: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}}{(1-hexanoil-4-piperidinil)-metil}amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 141 utilizando dodecilamina en la etapa f y cloruro de hexanoilo en la etapa i proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (17 mg). M⁻(ESI): 584,4; M⁺(ESI): 586,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,06 min (pureza de la HPLC: 83,3%).

Ejemplo 144: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}}{[1-(3-yodobenzoil)-4-piperidinil]-metil}amino(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 141 utilizando dodecilamina en la etapa f y cloruro de 3-yodobenzoilo en la etapa i proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (14 mg). M⁻(ESI): 716,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,12 min (pureza de la HPLC: 90,8%).

Ejemplo 145: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}}{[1-(2E)-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-2-propenoil]-4-piperidinil}metil}amino(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 141 utilizando dodecilamina en la etapa f y cloruro de trans-3-(trifluorometil)cinamoilo en la etapa i proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (19 mg). M⁻(ESI): 684,2; M⁺(ESI): 686,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,28 min (pureza de la HPLC: 95%).

Ejemplo 146: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}}{[1-(2-quinoxalinilcarbonil)-4-piperidinil]metil}amino(oxo)acético

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 141 utilizando dodecilamina en la etapa f y cloruro de 2-quinoxaloilo en la etapa i proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (18 mg). M⁻(ESI): 642,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,74 min (pureza de la HPLC: 88,1%).

Ejemplo 147: ácido [({1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-4-piperidinil}metil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)amino}(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 141 utilizando 4-fenoxibencilamina en la etapa f y cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo en la etapa i proporcionó el compuesto del título como una espuma marrón (33 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 670,8; M⁺(LC/MS(ESI)): 672,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,67 min (pureza de la HPLC: 92,6%).

Ejemplo 148: ácido [({1-(3-yodobenzoil)-4-piperidinil}metil)(4-[(4-fenoxibencil)-amino]carbonil}bencil)amino}(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 141 utilizando 4-fenoxibencil-amina en la etapa f y cloruro de 3-yodobenzoilo en la etapa i proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (35 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 730,7; M⁺(LC/MS(ESI)): 732,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,68 min (pureza de la HPLC: 90,9%).

Ejemplo 149: ácido oxo({4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)[(1-[(2E)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-2-propenoil]-4-piperidinil) metil]amino}acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 141 utilizando fenoxibencilamina en la etapa f y cloruro de trans-3-(trifluorometil)cinamoilo en la etapa i proporcionó el compuesto del título como una espuma marrón (33 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 698; M⁺(LC/MS(ESI)): 700,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,95 min (pureza de la HPLC: 89,3%).

Ejemplo 150: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}[2-(metoxicarbonil)bencil]-amino}(oxo)acético

Etapa a) Preparación de N-dodecil-4-nitrobenzamida

20 Se agregó una solución de cloruro de 4-nitro-benzoilo (12,664 g, 68,25 mmol) y DIEA (9,7 g, 75,05 mmol) en DCM anhidro (200 mL) por goteo a una solución de dodecilamina (12,650 g, 68,25 mmol en 50 mL de DCM) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, luego durante 1,5 h a TA. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en AcOEt hirviendo, se lavó con agua, una solución acuosa de HCl al 10%, agua, y se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Los disolventes se evaporaron para proporcionar un sólido amarillo (23,02 g). Este residuo se lavó dos veces con éter dietílico (50 mL) para proporcionar después de la evaporación del disolvente el compuesto del título como un polvo amarillo claro (20,31 g, 89%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,77 (t, 1H, J=5,5 Hz), 8,30 (d, 2H, J=9,0 Hz), 8,04 (d, 2H, J=9,0 Hz), 3,25 (q, 2H, J=6,3 Hz), 1,43-1,58 (m, 2H), 1,12-1,35 (m, 18H), 0,83 (t, 3H, J=6,7 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 6,55 min (pureza de la HPLC: 93,2%).

Etapa b) Preparación de 4-amino-N-dodecilbenzamida

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (paso c) pero utilizando N-dodecil-4-nitrobenzamida e hidrógeno a una presión de 20 bar a 50°C proporcionó el compuesto del título (98%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,93 (t, 1H, J=5,6 Hz), 7,53 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,50 (d, 2H, J=8,7 Hz), 8,30 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,12-1,33 (m, 18H), 0,83 (t, 3H, J=6,7 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 4,87 min (pureza de la HPLC: 99,7%).

Etapa c) Preparación de metil 2-[(4-[(dodecilamino)carbonil]fenil)amino]metil-benzoato

35 A una solución de 4-amino-N-dodecilbenzamida (0,304 g, 1,0 mmol), ácido acético (0,060 g, 1,0 mmol) y metil 2-formilbenzoato (0,164 g, 1,0 mmol) en etanol (2 mL) se agregó todo de una vez NaBH₃CN (0,075 g, 1,20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. Se agregó una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,212 g, 47%). M⁺(LC/MS(ESI)): 453,6. HPLC (Condición A), Tr: 6,64 min (pureza de la HPLC: 100%).

Etapa d) Preparación de metil 2-[(4-

[(dodecilamino)carbonil]fenil]etoxi(oxo)acetil]amino]metil)benzoato

45 El mismo procedimiento tal como se utilizó para la preparación del Ejemplo 1 (paso b) pero utilizando amina de metil 2-[(4-[(dodecilamino)carbonil]fenil)amino]metil]benzoato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (74%). M⁺(LC/MS(ESI)): 553,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 552,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,77 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Etapa e) Preparación de ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}[2-(metoxicarbonil)bencil]-amino}(oxo)acético

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (paso e) pero utilizando metil 2-[(4-[(dodecilamino)carbonil]fenil]etoxi(oxo)acetil]amino]metil]benzoato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (91%). M⁺(LC/MS(ESI)): 527,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 529,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,50 min (pureza de la HPLC: 84,2%).

Ejemplo 151: ácido [[4-({[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]amino}carbonil)-2-bromobencil](4-yodobencil)amino](oxo)acético

Etapa a) Preparación de metil-3-bromo-4-metilbenzoato

5 Una mezcla de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (40 g, 0,186 mol) y SOCl_2 (88 g, 0,74 mol) en metanol (600 mL) se sometió a reflujo durante 12 h. El disolvente se retiró por destilación y el residuo bruto se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La capa de acetato de etilo se lavó con una solución de NaHCO_3 al 10%, agua, salmuera y se secó. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar metil-3-bromo-4-metilbenzoato (40 g, 95%) como un sólido.

Etapa b) Preparación de 2-bromo-4-metoxicarbonil bencilbromuro

10 Una mezcla de metil-3-bromo-4-metilbenzoato (40 g, 0,17 mol), NBS (34 g, 0,19 mol) y peróxido de benzoilo (4,0 g) en CCl_4 (500 mL) se sometió a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar bromuro de 2-bromo-4-metoxicarbonilbencilo (50 g, 93%) como un sólido.

Etapa c) Preparación de 3-Bromo-4-aminometilbenzamida

15 Una mezcla de 2-bromo-4-metoxicarbonil bencilbromuro (50 g, 0,162 mol), metanol (500 mL) y amoníaco líquido (2,5 L) se agitó a -10°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (750 mL). El precipitado sólido que se obtuvo se filtró y secó al vacío para proporcionar 3-bromo-4-aminometil benzamida (35 g, 94%).

Etapa d) Preparación de 2-Bromo-4-carboxibencilamina

20 Una mezcla de 3-bromo-4-aminometilbenzamida (35 g, 0,15 mol), metanol (250 mL) y solución de NaOH al 20% (185 mL) se sometió a reflujo durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró, acidificó con una solución acuosa de HCl (6N) para proporcionar un precipitado sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2-bromo-4-carboxibencilamina (26 g, 74%).

Etapa e) Preparación de N-(Fmoc)-2-Bromo-4-carboxibencilamina

25 A una solución de 2-bromo-4-carboxibencilamina (20 g, 0,086 mol) en dioxano (250 mL), se agregó una solución acuosa de Na_2CO_3 (10%, 350 mL) con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C , se agregó Fmoc-OSu (32 g, 0,096 mol) en porciones y se dejó agitar a TA durante 8h. El precipitado sólido se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico (2x 200 mL). El sólido se acidificó con HCl 3N y se filtró por succión. El sólido bruto se recristalizó a partir de metanol/éter dietílico para proporcionar N-(Fmoc)-2-bromo-4-carboxibencilamina (26 g, 67%) como un sólido.

30 *Etapa f) Preparación de N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato*

Se agregó cloruro de oxalilo (635 mg, 5,0 mmol) por goteo a una suspensión de 2-bromo-4-carboxibencilamina (452 mg, 1,0 mmol) en DCM. Se agregó una cantidad catalítica de DMF y a continuación se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar el compuesto del título.

35 *Etapa g) Preparación de ácido [[4-({[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]amino}carbonil)-2-bromobencil](4-yodobencil)amino](oxo)acético*

El mismo procedimiento tal como se utilizó en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato y DIEA en la etapa b y 4-yodo-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 697,2

40 Ejemplo 152: ácido [(2-bromo-4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)bencil](4-yodobencil)amino](oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-yodo-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 677,2

45 Ejemplo 153: ácido [(2-bromo-4-[(dodecilamino)carbonil]bencil](4-yodobencil)amino](oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-yodo-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 685,2

Ejemplo 154: ácido [(2,6-dibromo-4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)bencil](4-yodobencil)amino(oxo)acético

Etapas a) Preparación de metil-3,5-dibromo-4-bromometil benzoato

5 Una mezcla de metil-3,5-dibromo-4-metilbenzoato (50 g, 0,16 mol), NBS (31,7 g, 0,17 mol) y peróxido de benzoilo (5,0 g) en CCl₄ (500 mL) se sometió a reflujo durante 4 h bajo la iluminación de una lámpara de 200W. La mezcla de reacción se enfrió y se retiró por filtración el sólido. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar metil-3,5-dibromo-4-bromometil benzoato (62 g, 98%) como un sólido.

Etapas b) Preparación de 3,5-dibromo-4-aminometilbenzamida

10 A una solución de metil-3,5-dibromo-4-bromometil benzoato (50 g, 0,129 mol) en metanol (750 mL) a -40°C se recogió amoníaco (aproximadamente 1 L) pasando gas de amoníaco. Después de agitar la mezcla de reacción a -40°C durante 24 h, se eliminó el exceso de amoníaco pasando gas N₂ a temperatura ambiente. A continuación se concentró la mezcla de reacción y el residuo se diluyó con agua (1L). El precipitado sólido se retiró por filtración y se secó por succión. El sólido se secó adicionalmente al vacío para proporcionar 3,5-dibromo-4-aminometil benzamida (40 g, 98%).

15 *Etapas c) Preparación de 2,6-dibromo-4-carboxi bencilamina*

20 Una mezcla de 3,5-dibromo-4-aminometil benzamida (40 g, 0,129 mol), metanol (500 mL) una solución acuosa de NaOH (10%, 310 mL) se sometió a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró hasta 150 mL y se enfrió hasta alcanzar 0°C. El precipitado sólido obtenido se filtró, se lavó con éter dietílico (500 mL). El sólido obtenido se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,5 N, 100 mL) hasta alcanzar pH=6 para proporcionar un sólido precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2,6-dibromo-4-carboxi bencilamina (35 g, 87%) como un sólido.

Etapas d) Preparación de N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina

25 A una solución de 2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (20 g, 0,064 mol) en dioxano (500 mL), se agregó una solución acuosa de Na₂CO₃ (10%, 410 mL) con agitación. Después de agitar a 26°C durante 15 min se agregó Fmoc-OSu (30,5 g, 0,09 mol) en porciones durante 2 h y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 h. El precipitado sólido se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico (3x 200 mL), seguido de metanol (3x 200 mL). La sal sólida se acidificó con una solución acuosa de HCl (3 N, 100 mL) hasta alcanzar pH=2. El precipitado se filtró por succión y se secó. El sólido bruto se recrystalizó a partir de metanol / éter dietílico para proporcionar N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (30 g, 87%) como un sólido.

30 *Etapas e) Preparación de ácido [(2,6-dibromo-4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)bencil](4-yodobencil)amino(oxo)acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina en la etapa b y 4-yodo-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 757,2

35 Ejemplo 155: ácido ((4-yodobencil){[4'-{[(2,6-dibromo-4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}amino](oxo)acético

Etapas a) Preparación de terc-butil-4-bromo benzoato

40 Se agitó una mezcla de ácido 4-bromobenzoico (100 g, 0,5 mol), ácido trifluorometanosulfónico (2,6 mL, 0,03 mol) e isobutileno (1,5 L) en diclorometano (1,5 L) a TA en un autoclave cerrado durante 5 días. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (10%), agua, salmuera, se secó y se concentró para proporcionar terc-butil-4-bromobenzoato (90 g, 71%).

Etapas b) Preparación de terc-butil-4-(4-tolil)benzoato

45 A una mezcla de terc-butil-4-bromobenzoato (40 g, 0,15 mol), ácido 4-tolilborónico (23,3 g, 0,17 mol) y carbonato de sodio (150 g) en tolueno (350 mL) y agua (350 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (8,7 g, 0,007 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 h bajo atmósfera de nitrógeno. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar terc-butil-4-(4-tolil) benzoato (32 g, 77%).

Etapas c) Preparación de bromuro de 4-(4-terc-butoxicarbonil fenil)bencilo

50 A una solución de terc-butil-4-(4-tolil)benzoato (32 g, 0,12 mol) en tetracloruro de carbono (500 mL) se agregó N-bromosuccinimida (23,3 g, 0,13 mol) y peróxido de benzoilo (4,0 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 h. Después de enfriar hasta alcanzar TA, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el crudo se recrystalizó a partir de éter de petróleo para proporcionar bromuro de 4-(4-terc-butoxicarbonilfenil)bencilo (26 g, 69%).

Etapa d) Preparación de clorhidrato de 4-(4-carboxifenil)bencilamina

Una solución de bromuro de 4-(4-*terc*-butoxicarbonil)bencilo (25 g, 0,071 mol) en metanol (2 L), enfriada hasta alcanzar -20°C se pasó a través del amoníaco de mezcla de reacción durante 5 h. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 h. El metanol se eliminó al vacío. Al residuo se agregó una solución de HCl (6N, 200 mL) y se agitó a TA durante toda la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo resultante se lavó con éter dietílico para proporcionar clorhidrato de 4-(4-carboxifenil)bencilamina (10 g, 53%).

Etapa e) Preparación de N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina

Se colocó clorhidrato de 4-(4-carboxifenil)bencilamina (10 g, 0,038 mol) en una mezcla de Na₂CO₃ al 10% (100 mL) y dioxano (25 mL). A esto se agregó una solución de Fmoc-OSu (15,4 g, 0,045 mol) en dioxano (50 mL) a 10°C y la reacción se agitó a TA durante 4 h. El disolvente eliminó a presión reducida y el residuo se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,5 N), se extrajo con EtOAc y el producto bruto se recrystalizó a partir de EtOAc para proporcionar N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (8,5 g, 45%).

Etapa f) Preparación de ácido ((4-yodobencil){[4'-([2-(4-fenoxifenil)etil]amino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il]metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina en la etapa b y 4-yodo-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 711,3

Ejemplo 156: ácido {[2-bromo-4-([2-(4-fenoxifenil)etil]amino)carbonil]bencil}[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-il)metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 3-(4-fluorofenil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 681,3

Ejemplo 157: ácido {[4-([2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]amino)carbonil]-2-bromobencil}[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-il)metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 3-(4-fluorofenil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 665,3

Ejemplo 158: ácido {(2-bromo-4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)bencil}[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-il)metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 3-(4-fluorofenil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 645,3

Ejemplo 159: ácido {[2,6-dibromo-4-([2-(4-fenoxifenil)etil]amino)carbonil]bencil}[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-il)metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-(4-fluorofenil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 761,3

Ejemplo 160: ácido {[4-([2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]amino)carbonil]-2,6-dibromobencil}[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-il)metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento que se empleó en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-(4-fluorofenil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 745,2

Ejemplo 161: ácido {[2,6-dibromo-4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil]bencil}[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-il)metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-(4-fluorofenil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 725,3

Ejemplo 162: ácido {[2,6-dibromo-4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-il)metil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-(4-fluorofenil)benzaldehído en la etapa d

proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 733,3

Ejemplo 163: ácido $\{[(4\text{-fluoro-1,1'-bifenil-3-il)metil}]\{4\text{-}\{[2\text{-}(4\text{-fenoxifenil)etil}\text{-amino}\}\text{carbonil}\}\text{-1,1'-bifenil-4-il}\}\text{metil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 4'-fluoro-bifenil-3-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 679,4

Ejemplo 164: ácido $\{[(4\text{-}\{[dodecilamino}\text{carbonil}\}\text{-1,1'-bifenil-4-il}\}\text{metil}]\{4\text{-fluoro-1,1'-bifenil-3-il}\}\text{metil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 4'-fluoro-bifenil-3-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 651,5

Ejemplo 165: ácido $\{[2\text{-bromo-4-}\{[(4\text{-pentilbencil)amino}\}\text{carbonil}\}\text{bencil}]\{2\text{-}\{[trifluorometoxi]\}\text{bencil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 2-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 635,3

Ejemplo 166: ácido $\{[2,6\text{-dibromo-4-}\{[(4\text{-pentilbencil)amino}\}\text{carbonil}\}\text{bencil}]\{2\text{-}\{[trifluorometoxi]\}\text{bencil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 2-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 713,3

Ejemplo 167: ácido $\text{oxo}\{[(4\text{-}\{[2\text{-}(4\text{-fenoxifenil)etil}\}\text{amino}\}\text{carbonil}\}\text{-1,1'-bifenil-4-il}\}\text{metil}]\{2\text{-}\{[trifluorometoxi]\}\text{bencil}\}\text{amino}\}\text{acético}$

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 2-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 669,3

Ejemplo 168: ácido $\{[(4\text{-}\{[dodecilamino}\text{carbonil}\}\text{-1,1'-bifenil-4-il}\}\text{metil}]\{2\text{-}\{[trifluoro-metoxi]\}\text{bencil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 2-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 641,3

30 Ejemplo 169: ácido $[2\text{-bromo-4-}\{[2\text{-}(4\text{-fenoxifenil)etil}\}\text{amino}\}\text{carbonil}\}\text{bencil}]\{3\text{-fenoxibencil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 679,3

Ejemplo 170: ácido $[4\text{-}\{[2\text{-}(1,1'\text{-bifenil-4-il)etil}\}\text{amino}\}\text{carbonil}\}\text{-2-bromobencil}]\{3\text{-fenoxibencil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 663,3

Ejemplo 171 : ácido $[2\text{-bromo-4-}\{[(4\text{-pentilbencil)amino}\}\text{carbonil}\}\text{bencil}]\{3\text{-fenoxibencil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 643,3

Ejemplo 172 : ácido $[2,6\text{-dibromo-4-}\{[2\text{-}(4\text{-fenoxifenil)etil}\}\text{amino}\}\text{carbonil}\}\text{bencil}]\{3\text{-fenoxibencil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M^+ (LC/MS(ESI)): 759,2

Ejemplo 173: ácido $[4\text{-}\{[2\text{-}(1,1'\text{-bifenil-4-il)etil}\}\text{amino}\}\text{carbonil}\}\text{-2,6-dibromobencil}]\{3\text{-fenoxibencil}\}\text{amino}\}\text{(oxo)acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d

proporcionó el compuesto del título.

M⁺(LC/MS(ESI)): 743,3

Ejemplo 174: ácido [(2,6-dibromo-4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil](3-fenoxibencil)amino(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 723,3

Ejemplo 175: ácido [(2,6-dibromo-4-(dodecilamino)carbonil)bencil](3-fenoxibencil)- amino(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 731,3

Ejemplo 176: ácido oxo((3-fenoxibencil)[4'-((2-(4-fenoxifenil)etil)amino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il)metil)amino)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 677,4

15 Ejemplo 177: ácido oxo([(4'-((4-pentilbencil)amino)carbonil)-1,1'-bifenil-4-il)metil](3-fenoxibencil)amino)acético

El mismo procedimiento que se empleó en la preparación del Ejemplo 50 usando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 64

Ejemplo 178: ácido [(4'-((dodecilamino)carbonil)-1,1'-bifenil-4-il)metil](3-fenoxibencil)amino(oxo)acético

20 El mismo procedimiento que se empleó en la preparación del Ejemplo 50 usando dodecilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 3-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 649,4

179: ácido [(2-bromo-4-((2-(4-fenoxifenil)etil)amino)carbonil)bencil](2-yodobencil)amino(oxo)acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 2-yodo-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 713,0

Ejemplo 180: ácido [(4-((2-(1,1'-bifenil-4-il)etil)amino)carbonil)-2-bromobencil](2-yodobencil)amino(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 2-yodo-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 697,0

Ejemplo 181: ácido [(2-bromo-4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil](2-yodobencil)amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 2-yodo-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 677,0

35 Ejemplo 182: ácido [(2-bromo-4-(dodecilamino)carbonil)bencil](2-yodobencil)amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 2-yodo-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 685,1

40 Ejemplo 183: ácido [(2-bromo-4-((2-(4-fenoxifenil)etil)amino)carbonil)bencil]([2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il)metil]amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 2'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído en la etapa a proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 731,2

45 Ejemplo 184: ácido [(4-((2-(1,1'-bifenil-4-il)etil)amino)carbonil)-2-bromobencil]([2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il)metil]amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 2'-trifluorometil-bifenil-

4-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 715,2

Ejemplo 185: ácido ((2-bromo-4-((pentilbencil)amino)carbonil)bencil){[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}amino(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 2'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 695,2

Ejemplo 186: ácido ((2-bromo-4-(dodecilamino)carbonil)bencil){[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}amino(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 2'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 703,3

Ejemplo 187: ácido ([4-([2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]amino)carbonil]-2,6-dibromobencil){[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}amino(oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 2'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 793,1

Ejemplo 188: ácido ((2,6-dibromo-4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil){[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}amino(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 2'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 773,2

Ejemplo 189: ácido ((2,6-dibromo-4-(dodecilamino)carbonil)bencil){[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}amino(oxo)acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 2'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 781,2

Ejemplo 190: ácido (((4'-[(dodecilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il]metil){[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}amino(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 2'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título.

M⁺(LC/MS(ESI)): 701,5

Ejemplo 191: ácido [[4-([2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]amino)carbonil]-2-bromobencil](1,1'-bifenil-2-ilmetil)amino(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y bifenil-2-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 647,3

Ejemplo 192: ácido [(1,1'-bifenil-2-ilmetil)(2-bromo-4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)-bencil]amino(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y bifenil-2-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 627,3

Ejemplo 193: ácido ((1,1'-bifenil-2-ilmetil){2-bromo-4-(dodecilamino)carbonil)bencil-amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y bifenil-2-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 635,4

45 Ejemplo 194: ácido {(1,1'-bifenil-2-ilmetil)[2,6-dibromo-4-([2-(4-fenoxifenil)etil]-amino)carbonil]bencil}amino(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y bifenil-2-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 741,2

- Ejemplo 195: ácido $[[4-((2-1,1'-bifenil-4-il)etil)amino]carbonil]-2,6-dibromobencil](1,1'-bifenil-2-ilmetil)amino](oxo)acético$
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y bifenil-2-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 725,2
- 5
- Ejemplo 196: ácido $[(1,1'-bifenil-ilmetil)(2,6-dibromo-4-((4-pentilbencil)amino)-carbonil)bencil]amino](oxo)acético$
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y bifenil-2-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 705,3
- 10
- Ejemplo 197: ácido $((1,1'-bifenil-2-ilmetil)(2,6-dibromo-4-((dodecilamino)carbonil)-bencil)amino)(oxo)acético$
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y bifenil-2-carbaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 713,3
- Ejemplo 198: ácido $\{(2-bromo-4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil\}[4-(trifluoro-metoxi)bencil]amino)(oxo)acético$
- 15
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 635,2
- Ejemplo 199: ácido $\{(2-bromo-4-((dodecilamino)carbonil)bencil\}[4-(trifluorometoxi)-bencil]amino)(oxo)acético$
- 20
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 643,3
- Ejemplo 200: ácido $\{(2,6-dibromo-4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil\}[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)(oxo)acético$
- 25
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 714,3
- Ejemplo 201: ácido $\{(2-bromo-4-((-4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil\}[3-(trifluorometoxi)bencil]amino)(oxo)acético$
- 30
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 635,2
- Ejemplo 202: ácido $\{(2-bromo-4-((dodecilamino)carbonil)bencil\}[3-(trifluorometoxi)bencil]amino)(oxo)acético$
- 35
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 634,3
- Ejemplo 203: ácido $\{(2,6-dibromo-4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil\}[3-(trifluorometoxi)bencil]amino)(oxo)acético$
- 40
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 715,2
- Ejemplo 204: ácido $\{(2,6-dibromo-4-((dodecilamino)carbonil)bencil\}[3-(trifluorometoxi)bencil]amino)(oxo)acético$
- 45
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 723,3
- Ejemplo 205: ácido $\{(4'-((dodecilamino)carbonil)-1,1'-bifenil-4-il)metil\}[3-(trifluorometoxi)bencil]amino)(oxo)acético$
- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(LC/MS(ESI))$: 641,4

Ejemplo 206: ácido $\{[2\text{-bromo-4-}(\{[2\text{-}(4\text{-fenoxifenil)etil]amino}\text{carbonil})\text{bencil}]\{4\text{-fenoxibencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-fenoxifenetilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 679,3

5 Ejemplo 207: ácido $\{[4\text{-}(\{[2\text{-}(1,1'\text{-bifenil-4-il)etil]amino}\text{carbonil})\text{-2-bromobencil}]\{4\text{-fenoxibencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 663,3

Ejemplo 208: ácido $\{[2\text{-bromo-4-}(\{[4\text{-pentilbencil}]\text{amino}\text{carbonil})\text{bencil}]\{4\text{-fenoxibencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 643,3

Ejemplo 209: ácido $\{[2\text{-bromo-4-}(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}]\{4\text{-fenoxibencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 651,3

Ejemplo 210: ácido $\{[4\text{-}(\{[2\text{-}(1,1'\text{-bifenil-4-il)etil]amino}\text{carbonil})\text{-2,6-dibromobencil}]\{4\text{-fenoxibencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 4-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 743,3

Ejemplo 211: ácido $\{[2,6\text{-dibromo-4-}(\{[4\text{-pentilbencil}]\text{amino}\text{carbonil})\text{bencil}]\{4\text{-fenoxibencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 4-fenoxi-benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 723,2

25 Ejemplo 212: ácido $\{[4\text{-}(\{[2\text{-}(1,1'\text{-bifenil-4-il)etil]amino}\text{carbonil})\text{-2-bromobencil}]\{4\text{-}(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 2-(4-bifenil)etilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 639,2

30 Ejemplo 213: ácido $\{[2\text{-bromo-4-}(\{[4\text{-pentilbencil}]\text{amino}\text{carbonil})\text{bencil}]\{4\text{-}(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 619,3

Ejemplo 214: ácido $\{[2\text{-bromo-4-}(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}]\{4\text{-}(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 627,3

Ejemplo 215: ácido $\{[2,6\text{-dibromo-4-}(\{[4\text{-pentilbencil}]\text{amino}\text{carbonil})\text{bencil}]\{4\text{-}(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 699,2

Ejemplo 216: ácido $\{[2,6\text{-dibromo-4-}(\text{dodecilamino})\text{carbonil}]\text{bencil}]\{4\text{-}(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 707,3

Ejemplo 217: ácido oxo{[(4'-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 617,4

Ejemplo 218: ácido {[2-bromo-4-(dodecilamino)carbonil]bencil}[3-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2-bromo-4-(clorocarbonil)bencilcarbamato (Ejemplo 151) y DIEA en la etapa b y 3-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 627,3

10 Ejemplo 219: ácido {[2,6-dibromo-4-(dodecilamino)carbonil]bencil}[3-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 pero utilizando dodecilamina en la etapa a, N-(Fmoc)-2,6-dibromo-4-carboxibencilamina (Ejemplo 154) en la etapa b y 3-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 707,3

15 Ejemplo 220: ácido oxo{[(4'-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}[3-(trifluorometil)bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 50 utilizando 4-pentil-bencilamina en la etapa a, N-Fmoc-4-(4-carboxifenil)bencilamina (Ejemplo 155) en la etapa b y 3-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa d proporcionó el compuesto del título. M⁺(LC/MS(ESI)): 617,4

Ejemplo 221: ácido {[4-dibenzo[b,d]furan-4-ilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

20 *Etapa a) Preparación de 4-dibenzo[b,d]furan-4-ilbenzotrilo*

A una mezcla de ácido dibenzofuran-4-borónico (40 g, 0,19 mol), 4-bromobenzonitrilo (34 g, 0,19 mol), carbonato de sodio (120 g) en tolueno (500 mL) y agua (500 mL) se agregó tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (11 g, 0,0095 mol) con agitación bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 h. La capa de tolueno se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (40 g, 79%).

Etapa b) Preparación de 1-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)metanamina

30 A una solución de 4-(4-cianofenil) dibenzofurano (20 g, 0,074 mol) en alcohol isopropílico (1,5 L) se agregó níquel de Raney (10 g) con agitación. La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar reflujo, se trató con hidrato de hidrazina (100 mL) y se sometió a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite y se lavó con alcohol isopropílico. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH; 9:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (6,5 g, 32%). ¹H NMR (THF-d₈, 300 MHz) δ 7,30-8,30 (m, 13H), 3,98 (s, 2H)

Etapa c) Preparación de N-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilbencil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa a) utilizando 1-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)metanamina y 4-(trifluorometil)benzaldehído proporcionó el compuesto del título (51%). M⁺(LC/MS(ESI)): 432,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,28 min (pureza de la HPLC: 97,9%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,75-8,00 (m, 5H), 7,35-7,61 (m, 11H), 3,93 (s, 2H), 3,90 (s, 2H)

Etapa c) Preparación de etil{[4-dibenzo[b,d]furan-4-ilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa b) utilizando N-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilbencil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título (98%). M⁺(LC/MS(ESI)): 531,6. HPLC (Condición A), Tr: 6,38 min (pureza de la HPLC: 100%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,85-8,05 (m, 4H), 7,55-7,72 (m, 4H), 7,55-7,30 (m, 7H), 4,30-4,67 (m, 6H), 1,25-1,45 (m, 3H)

Etapa d) Preparación de ácido {[4-dibenzo[b,d]furan-4-ilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) utilizando {[4-dibenzo[b,d]furan-4-ilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título (90%). M⁺(LC/MS(ESI)): 502,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,95 min (pureza de la HPLC: 98,5%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,90-8,05 (m, 2H), 7,75-7,90 (m, 2H), 7,25-7,90 (m, 11H), 4,59 (s, 2H), 4,56 (s, 2H)

Ejemplo 222: ácido {[4-dibenzo[b,d]furan-4-ilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 utilizando ácido {[4-dibenzo[b,d]furan-4-ilbencil][4-

(trifluorometil]bencil]amino)(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un sólido esponjoso blanco (95%). M^+ (APCI): 562,6. HPLC (Condición A), Tr: 5,98 min (pureza de la HPLC: 98,3%). Análisis calculado para $C_{29}H_{19}F_3NO_4 \cdot C_7H_{18}NO_5 = 1,1 H_2O$: C, 60,18; H, 5,50; N, 3,90%. Encontrado: C, 60,12; H, 5,56; N, 3,82%

5 Ejemplo 223: ácido ((4-[(dodecilamino)carbonil]bencil){1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-amino)(oxo)acético

Etapa a) Formación de 4-(aminometil)-N-dodecilbenzamida

A 0°C, a una solución de ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]benzoico (2,0 g) y NMM (1,02 g, 1,11 mL) en THF anhidro (50 mL) se agregó por goteo isobutil cloroformiato (1,2 mL). Después de agitar durante 20 min, se agregó por goteo dodecilamina (1,875 g). Después de 1h se retiró el baño de hielo-agua y la mezcla se agitó durante 14 h a TA. Se agregó una solución acuosa 1N de HCl (50 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ y se retiraron por evaporación para proporcionar un aceite (3,61 g). Este producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (c-Hex/AcOEt 2/1) para proporcionar *tert*-butil 4-[(dodecilamino)carbonil]bencilcarbamato como un aceite incoloro (2,35 g, 70%). M^+ (LC/MS(ESI)): 419,5; M^- (LC/MS(ESI)): 418,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,35 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

A una solución de *tert*-butil 4-[(dodecilamino)carbonil]bencilcarbamato (2,35 g) en DCM (30 mL) se agregó una solución de HCl (4N en dioxano, 30 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1h. La evaporación de los disolventes proporcionó el compuesto clorhidrato de 4-(aminometil)-N-dodecilbenzamida como un polvo blanco (1,97 g, 98%). M^+ (LC/MS(ESI)): 319,4; M^- (LC/MS(ESI)): 317,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,20 min (pureza de la HPLC: 100%). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,52 (br s, 3H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,06 (br s, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,30-1,56 (m, 18H), 0,84 (t, J = 8,3 Hz, 3H).

Una suspensión de clorhidrato de 4-(aminometil)-N-dodecilbenzamida (1,97 g) en AcOEt (100 mL) se lavó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (50 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,6 g).

25 *Etapa b) Formación de N-dodecil-4-[(1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino)metil] benzamida*

A 0°C, a una solución de 4-(aminometil)-N-dodecilbenzamida (0,955 g) y 4-trifluoro acetofenona (0,564 g) en THF (20 mL) se agregó tetraisopropóxido de titanio (1,065 g). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA. Se agregó MeOH (4 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Luego se agregó en porciones $NaBH_4$ (0,227 g) (desprendimiento rápido de gas). Después de 1 h a TA, se agregó una solución acuosa 1N de NaOH y la mezcla de reacción resultante se extrajo con AcOEt (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar un sólido blanco (1,523 g). La purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (40/60 AcOEt/c-Hex) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (1,001 g, 68%). M^- (APCI): 491,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,12 min (pureza de la HPLC: 96,6%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,10-7,71 (m, 8H), 4,93 (br s, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,70 (br s, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,10-1,43 (m, 21H), 0,86 (m, 3H)

Etapa c) Formación de etil ((4-[(dodecilamino)carbonil]bencil){1-[4-(trifluorometil) fenil] etil]amino)(oxo)acetato

El mismo procedimiento tal como se utilizó para la preparación del Ejemplo 1 (etapa b) utilizando N-dodecil-4-[(1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino)metil] benzamida proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (80%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,55-7,64 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 5,81-6,00 (m, 1H), 4,30-4,75 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 1,41-1,70 (m, 6H), 1,10-1,40 (m, 19H), 0,86 (m, 3H).

Etapa d) Formación de ácido ((4-[(dodecilamino)carbonil]bencil){1-[4-(trifluorometil) fenil] etil]amino)(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) utilizando etil ((4-[(dodecilamino)carbonil]bencil){1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,24-8,41 (m, 1H), 7,78-8,28 (m, 8H), 7,15 (q, 0,4H, J = 5,5 Hz), 5,13 (q, 0,6H, J = 6,9 Hz), 4,38-4,65 (m, 1,4H), 4,10-4,22 (m, 0,6H), 3,08-3,27 (m, 2H), 1,37-1,60 (m, 5H), 1,10-1,35 (m, 18H), 0,84 (t, 3H, J = 6,7 Hz). M^- (LC/MS(ESI)): 560,9; M^+ (LC/MS(ESI)): 562,9 HPLC (Condición A), Tr: 6,36 min (pureza de la HPLC: 99,6%). Análisis calculado para $C_{31}H_{40}F_3N_2O_4 \cdot 0,1 H_2O$: C, 65,96; H, 7,36; N, 4,96%. Encontrado: C, 65,92; H, 7,41; N, 4,89%

50 Ejemplo 224: ácido ((4-[(dodecilamino)carbonil]bencil){1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-amino)-(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 utilizando ácido ((4-[(dodecilamino)carbonil]bencil){1-[4-(trifluorometil)fenil] etil]amino)(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (95%). M^- (LC/MS(ESI)): 560,9; M^+ (LC/MS(ESI)): 562,9. HPLC (Condición A), Tr: 6,38 min (pureza de la HPLC: 99,8%). Análisis calculado para $C_{31}H_{40}F_3N_2O_4 \cdot C_7H_{18}NO_5 = 0,7 H_2O$: C, 59,24; H, 7,77; N, 5,45%. Encontrado: C, 59,36; H, 7,90; N, 5,43%

Ejemplo 225: ácido $\{4\text{'-}[(\text{octilamino})\text{carbonil-}1,1'\text{-bifenil-4-il}]\text{metil}\}[4\text{'-(trifluoro- metil)encilamino}\}\text{(oxo)acético}$

Etapa a) Preparación de terc-butil-4-bromobenzoato

5 A una solución agitada de ácido 4-bromobenzoico (100 g, 0,5 mol) en CH_2Cl_2 seco (1,5 L) se agregó carbonato de plata (275 g, 1 mol) y tamices moleculares (4A, 100 g). La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar 0°C y luego se agregó bromuro de *terc*-butilo (115 mL) por goteo durante un período de 45 min. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 20 h y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 (10%), agua, salmuera y se secó. El disolvente se retiró al vacío al compuesto del título (100 g, 79%) como un líquido incoloro.

10 *Etapa b) Preparación de terc-butil 4'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato*

15 A una solución de *terc*-butil-4-bromobenzoato (48 g, 0,186 mol), ácido 4-tolil-benzenoborónico (25,3 g, 0,186 mol), Na_2CO_3 (200 g en 500 mL de agua) en tolueno (750 mL) bajo N_2 se agregó Pd (PPh_3)₄ (10,7 g, 0,009 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 h. Después de enfriarse hasta alcanzar TA, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x 200 mL). La capa combinada se lavó con salmuera y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de pet./etilacetato, 4:1) para proporcionar *terc*-butil-4-(4-tolil)benzoato (40g, 80%) como un sólido.

Etapa c) Preparación de terc-butil 4'-(bromometil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato

20 Una mezcla de *terc*-butil 4'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato (40,0 g, 0,15 mol), NBS (32,0 g, 0,18 mol) y benzoilperóxido (5,0 g) en CCl_4 (600 mL) se calentó hasta alcanzar reflujo durante 6 h bajo N_2 . Después de enfriarse hasta alcanzar TA, el sólido se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto bruto. El sólido bruto se lavó con éter de Pet / cloroformo para proporcionar el compuesto del título como un sólido (40 g, 78%).

Etapa d) Preparación de terc-butil 4'-(aminometil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato

25 Una solución de *terc*-butil 4'-(bromometil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato (35,0 g) en metanol (1 L) a -30°C se purgó con gas amoníaco durante 2 h. La mezcla de reacción luego se dejó agitar a 0°C durante 30 h. El precipitado sólido se retiró mediante filtración, se lavó con agua (2x 1 L), se secó por succión. El sólido se recrystalizó a partir metanol al compuesto del título como un sólido blanco (20 g, 71%).

Etapa e) Formación de terc-butil 4'-([4-(trifluorometil)encilamino]metil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato

30 A una solución de *terc*-butil 4'-(aminometil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato (2,0 g) y 4-(trifluorometil)-benzaldehído (0,88 mL) en DCE (40 mL) se agregó de una vez triacetoxiborohidruro de sodio (1,904 g). La mezcla resultante se agitó durante 14 h a TA. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), luego se secaron sobre MgSO_4 , se retiraron por evaporación para proporcionar un aceite amarillo. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (c-Hex/AcOEt 4/1) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1,30 g, 43%). M^+ (LC/MS(ESI)): 442,02 HPLC (Condición A), Tr: 4,25 min (pureza de la HPLC: 93,7%). ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 7,97 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,56 (s, 9H).

Etapa f) Formación de terc-butil 4'-([etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)encilamino]metil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato

40 A una solución de *terc*-butil 4'-([4-(trifluorometil)encilamino]metil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato (1,29 g) y trietilamina (0,81 mL) en DCM anhidro frío (40 mL) se agregó por goteo una solución de cloruro de etil oxalilo (0,49 mL, en DCM anhidro (2 mL)). La mezcla resultante se agitó durante 2h luego se agregó agua. Después de la extracción con DCM (3x 50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x 30 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo (1,44 g). Este producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (c-Hex/AcOEt 6/1 luego 4/1) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (1,38 g, 79%). M^+ (LC/MS(ESI)): 542,0; M^- (LC/MS(ESI)): 540,8. HPLC (Condición A), Tr: 6,67 min (pureza de la HPLC: 90,9%)

Etapa g) Formación de ácido 4'-([etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)encilamino]metil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico

50 A una solución de *terc*-butil 4'-([etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)encilamino]metil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato (1,37 g) en DCM (15 mL) se agregó TFA (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. La evaporación de los disolventes proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (1,10 g, 67%). M^+ (LC/MS(ESI)): 486,1; M^- (LC/MS(ESI)): 484,6. HPLC (Condición A), Tr: 4,13 min (pureza de la HPLC: 91,7%)

^1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 7,94 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,72-7,61 (m, 6H), 7,42 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,33 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,49 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 1,10 (m, 3H).

Etapa h) Formación de etil{({4'-[(octilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il)metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato

A una solución de ácido 4'-{{[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}metil}-1,1'-bifenil-4-carboxílico (100 mg), EDC (47 mg) y HOBt (28 mg) en DCM (4 mL) se agregó octilamina (0,041 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3h. Se agregó DCM (15 mL) y una solución acuosa de HCl (1N, 10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (15 mL) y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes proporcionó un aceite que se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (c-Hex/AcOEt 2/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (41 mg, 33%). M⁺(LC/MS(ESI)): 597,8; M⁻(LC/MS(ESI)): 595,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,61 min (pureza de la HPLC: 99,87%)

10 *Etapa i) Formación de ácido {{(4'-[(octilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il)metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) utilizando etil {{(4'-[(octilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il)metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (77%). M⁺(LC/MS(ESI)): 570,5; M⁻(LC/MS(ESI)): 567,5. HPLC (Condición A), Tr: 5,70 min

15 (pureza de la HPLC: 97,7%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,72-7,17 (m, 12H), 6,45-6,26 (m, 1H), 4,47 (s, 4H), 3,41 (s, 2H), 1,56-1,18 (m, 12H), 0,81 (m, 3H).

Ejemplo 226: ácido oxo((4-tetradec-1-inil)bencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino]acético*Etapa a) Formación de clorhidrato de N-(4-bromobencil)-N-[4-(trifluorometil)bencil] amina*

20 Una solución de 4-bromobenzaldehído (5,81 g, 31,4 mmol) y 4-(trifluorometil)-bencilamina (5,00 g, 28,6 mmol) en tolueno (100 mL) se calentó a reflujo durante 75 min con eliminación azeotrópica de agua. El tolueno se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en metanol (100 mL) y se enfrió hasta alcanzar 0°C. Se agregó en porciones NaBH₄ (2,16 g, 57,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL)/salmuera (200 mL) y se extrajo con Et₂O (500 mL y 200 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con Et₂O (200 mL) y se agregó HCl (1N en Et₂O, 40 mL). Se precipitó un sólido blanco. La filtración, el lavado con Et₂O (3x20 mL) y el secado al vacío a 50°C durante 18 hrs proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (9,74 g, 89%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,77 (s, 2H), 7,82 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,25 (s, 2H), 4,17 (s, 2H). M⁺(LC/MS(ESI)): 344,1. HPLC (Condición A), Tr: 3,16 min (pureza de la HPLC: 99,7%).

30 *Etapa b) Formación de etil{((4-bromobencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino) (oxo)acetato*

El mismo procedimiento tal como se utilizó para la preparación del Ejemplo 1 (etapa b) utilizando N-(4-bromobencil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (83%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,63 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,55 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 4H), 1,36 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 444,0, M⁻(LC/MS(ESI)): 442,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,99 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Etapa c) Formación de etil oxo{((4-tetradec-1-inil)bencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato

40 Una mezcla de etil{((4-bromobencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato (100 mg, 0,23 mmol), 1-tetradecino (66 mg, 0,34 mmol), bromuro de cobre(I) (4,5 mg, 0,031 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (11 mg, 0,0095 mmol) en Et₃N (1 mL) se calentó a 90°C durante 75 min. Después de enfriarse hasta alcanzar TA, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de HCl (1N, 10 mL) y se extrajo con Et₂O (2x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ciclohex./Et₂O 4:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (63 mg, 50%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,61 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,14 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,34 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,58-1,26 (m, 23H), 0,88 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 8,21 min (pureza de la HPLC: 99,3%).

45 *Etapa d) Formación del ácido oxo{((4-tetradec-1-inil)bencil)[4-(trifluorometil)bencil]-amino}- acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) utilizando etil oxo{((4-tetradec-1-inil)bencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (77%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,24 (brs, 16H), 0,86 (m, 3H). MT(LC/MS(ESI)): 528,0. HPLC (Condición A), Tr: 7,85 min (pureza de la HPLC: 98%).

Ejemplo 227: ácido {(4-dodec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil{(4-dodec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) utilizando 1-dodecino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (21%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,58 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,13 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,48 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,31 (m, 4H), 2,38 (dt, 2H, J = 7,0, 1,3 Hz), 1,57 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 15H), 0,85 (t, 3H, J = 6,7 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 7,87 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapa b) Preparación de ácido {(4-dodec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)-acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) utilizando etil {(4-dodec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (95%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,78 (brs, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 4,81 (brs, 1H), 4,74 (brs, 1H), 4,47 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,25 (brs, 12H), 0,86 (t, 3H, J = 7,0). M⁺(LC/MS(ESI)): 499,9. HPLC (Condición A), Tr: 7,36 min (pureza de la HPLC: 99,3%).

Ejemplo 228: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil][4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Preparación de N-dodecil-4-([4-(trifluorometil)fenil]amino)metil benzamida*

A una solución de N-dodecil-4-formil-benzamida (Ejemplo 10, etapa a) (1,00 g, 3,115 mmol), ácido acético (0,227 g, 3,78 mmol) y 4-trifluorometil-fenilamina (0,609 g, 3,78 mmol) en DCE (25 mL) se agregó de una vez NaBH(OAc)₃ (0,801 g, 3,78 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 70°C. Una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) se agregó a la mezcla de reacción, la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (4/1 c-Hex/AcOEt a 3/1 en aproximadamente 0,5h) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,824 g, 63%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,74 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,42 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,27 (m, 18H), 0,88 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 463,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 461,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,84 min (pureza de la HPLC: 98,5%).

Etapa b) Preparación de etil {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil][4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento tal como se utilizó para la preparación del Ejemplo 1 (etapa b) utilizando N-dodecil-4-([4-(trifluorometil)fenil]amino)metil benzamida proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (56%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,68 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,24 (m, 18H), 1,00 (m, 3H), 0,87 (m, 3H). M⁺(APCI): 563,2 ; M⁺(APCI): 561,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,74 min (pureza de la HPLC: 98,7%).

Etapa c) Preparación de ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil][4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) utilizando etil {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil][4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acetato e hidróxido de litio dihidrato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (89%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,45 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 5,07 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,28 (m, 18H), 0,84 (t, 3H, J = 5,9 Hz). M⁺(APCI): 489,2 (M-CO₂). HPLC (Condición A), Tr: 6,44 min (pureza de la HPLC: 97,4%).

Ejemplo 229: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil](2-metoxifenil)amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 2-metoxianilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (1,9 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 495,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 497,2 HPLC (Condición A), Tr: 6,00 min (pureza de la HPLC: 90,2%).

Ejemplo 230: ácido ((1,2-difeniletil)[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 1,2-difeniletilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (6,3 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 570,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 571,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,60 min (pureza de la HPLC: 94,4%).

Ejemplo 231: N-(carboxicarbonil)-N-{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-L-fenilalanina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y clorhidrato de t-butil éster de L-fenilalanina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (8,0 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 537,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 539,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,82 min (pureza de la HPLC: 89,2%).

Ejemplo 232: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(3-fenoxifenil)amino](oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 3-fenoxianilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (2,4 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 559,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,50 min (pureza de la HPLC: 89,9%).

5 Ejemplo 233: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(2-isopropoxifenil)amino]-(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 2-isopropoxi anilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (6,7 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 523,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 524,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,33 min (pureza de la HPLC: 91,7%).

10 Ejemplo 234: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(4-yodofenil)amino](oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 4-yodoanilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (7,2 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 592,7. HPLC (Condición A), Tr: 6,34 min (pureza de la HPLC: 81,9%).

Ejemplo 235: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(3-fluoro-4-(trifluorometil)-bencil)amino](oxo)acético

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 3-fluoro-4-(trifluorometil)bencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (2,7 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 564,9; M⁺(LC/MS(ESI)): 566,9. HPLC (Condición A), Tr: 6,58 min (pureza de la HPLC: 88,5%).

Ejemplo 236: ácido ((3-cloro-2-metilfenil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-amino)(oxo)acético

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 3-cloro-2-metilfenilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (3,3 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 515,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,38 min (pureza de la HPLC: 92,9%).

Ejemplo 237: ácido 4'-((carboxicarbonil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)-1,1'-bifenil-2-carboxílico

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 4-(2-metoxicarbonilfenil)anilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (3,9 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 585,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 586,9. HPLC (Condición A), Tr: 5,96 min (pureza de la HPLC: 67,6%).

Ejemplo 238: ácido ((2,4-diclorobencil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 2,4-diclorobencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (7,1 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 546,9; M⁺(LC/MS(ESI)): 549. HPLC (Condición A), Tr: 6,70 min (pureza de la HPLC: 92,1%).

Ejemplo 239: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(1-fenilpropil)amino](oxo)acético

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 1-fenil-propilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (3,6 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 507,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 509,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,41 min (pureza de la HPLC: 95,2%).

Ejemplo 240: ácido ((2-(4-clorofenil)propil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)-(oxo)acético

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-propilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (8,1 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 541,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 543,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,67 min (pureza de la HPLC: 86,2%).

Ejemplo 241: ácido {[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(4-isopropoxifenil)amino]-(oxo)acético

- 45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 4-isopropoxianilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (5,8 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 525,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,36 min (pureza de la HPLC: 77,3%).

Ejemplo 242: ácido ((4-(benciloxi)fenil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)-(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y clorhidrato de 4-benciloxianilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título

como un aceite incoloro (4,8 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 571,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 573,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,54 min (pureza de la HPLC: 71,9%).

Ejemplo 243: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}2-(trifluorometil)bencil}amino)-(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 2-(trifluorometil)bencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (4,7 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 547,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 549,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,52 min (pureza de la HPLC: 94,8%).

Ejemplo 244: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}(2-metoxibencil)amino(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 2-metoxibencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (3,9 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 509,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 511,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,20 min (pureza de la HPLC: 78,4%).

Ejemplo 245: ácido ((1R)-1-(4-clorofenil)etil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-amino(oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y (1R)-1-(4-clorofenil)etanamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (3,0 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 527,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 529. HPLC (Condición A), Tr: 6,50 min (pureza de la HPLC: 93,4%).

Ejemplo 246: ácido ((3,4-diclorobencil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 3,4-diclorobencilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (8,6 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 546,9; M⁺(LC/MS(ESI)): 550,7. HPLC (Condición A), Tr: 6,65 min (pureza de la HPLC: 91,6%).

Ejemplo 247: ácido ((1-benzotien-3-ilmetil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-amino(oxo)acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y benzo[b]tiofen-3-ilmetilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (5,3 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 535,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 536,9. HPLC (Condición A), Tr: 6,48 min (pureza de la HPLC: 87,9%).

Ejemplo 248: ácido ((2-(2,6-diclorofenil)etil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 2,6-diclorofenilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (5,1 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 560,9; M⁺(LC/MS(ESI)): 565,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,52 min (pureza de la HPLC: 87,0%).

Ejemplo 249: ácido ((4-[(dodecilamino)carbonil]bencil){2-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}amino)(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 2-(3-trifluorometilfenil)-etilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (6,1 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 561,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 563,7. HPLC (Condición A), Tr: 6,59 min (pureza de la HPLC: 83,9%).

Ejemplo 250: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}2-(3-fluorofenil)etil}amino)-(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 3-fluorofenilamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (4,1 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 511,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 513. HPLC (Condición A), Tr: 6,30 min (pureza de la HPLC: 84,2%).

Ejemplo 251: ácido ((1S)-1-(4-clorofenil)etil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-amino(oxo)acético

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y (1S)-1-(4-clorofenil)etanamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (12 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 527,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 529. HPLC (Condición A), Tr: 6,50 min (pureza de la HPLC: 93,0%).

Ejemplo 252: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[(1S)-1-fenilet]amino(oxo)acético

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y (1S)-1-feniletanamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un

polvo amarillo claro (96 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 493,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 495,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,25 min (pureza de la HPLC: 92,2%).

Ejemplo 253: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}}(1R)-1-feniletil]amino}(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y (1R)-1-feniletanamina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (43 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 493,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 495,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,26 min (pureza de la HPLC: 91,3%).

Ejemplo 254: ácido ((3-(benciloxi)fenil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-amino(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y 3-(benciloxi)anilina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (10,4 mg). M⁺(LC/MS(ESI)): 572,9. HPLC (Condición A), Tr: 6,53 min (pureza de la HPLC: 89,2%).

Ejemplo 255: N-(carboxicarbonil)-N-{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-D-fenilalanina

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 28 utilizando dodecilamina en la etapa a, cloruro de 4-clorometilbenzoilo en la etapa b y clorhidrato de t-butil éster de D-fenilalanina en la etapa c proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (8,0 mg). M⁻(LC/MS(ESI)): 537,0; M⁺(LC/MS(ESI)): 539,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,83 min (pureza de la HPLC: 80,3%).

Ejemplo 256: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}{4-(trifluorometil)bencil}-amino}(oxo)acético

Etapa a) Preparación de N-dodecil-4-{{4-(trifluorometil)bencil]amino}benzamida

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 228 (etapa a) utilizando 4-amino-N-dodecilbenzamida (Ejemplo 150, etapa b) y 4-(trifluorometil)benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (74%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,68 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47-7,60 (m, 4H), 6,53 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,41 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,14 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,35-1,51 (m, 2H), 1,11-1,32 (m, 18H), 0,83 (t, 3H, J = 6,7 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 7,00 min (pureza de la HPLC: 91,2%).

Etapa b) Preparación de etil {{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}{4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa b) utilizando N-dodecil-4-{{4-(trifluorometil)bencil]amino}benzamida proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (93%).

Etapa c) Preparación de ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}{4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) utilizando etil {{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}{4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (96%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,5 (br s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 1,37-1,52 (m, 2H), 1,11-1,32 (m, 18H), 0,83 (t, 3H, J = 6,7 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 535,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,73 min (pureza de la HPLC: 100%).

35 Ejemplo 257: ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}{4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 utilizando ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}{4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (97%). M⁺(LC/MS(ESI)): 535,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,30 min (pureza de la HPLC: 98,9%). Análisis calculado para C₂₉H₃₇F₃N₂O₄·C₇H₁₇NO₅=I H₂O: C, 57,82; H, 7,55; N, 5,62%. Encontrado: C, 57,87; H, 7,58; N, 5,62%

40 Ejemplo 258: ácido oxo{{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}{4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético

Etapa a) Preparación de terc-butil 4-(((1-aminododecilideno)amino)oxi)carbonil)bencilcarbamato

45 A 0°C, a una solución de ácido boc-(4-aminometil)-benzoico (5,000 g, 19,9 mmol), NMM (2,214 g, 21,89 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agregó por goteo isobutil cloroformiato (2,853 g, 20,89 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min, luego se agregó de una vez N-hidroxidodecanimidamida (Ejemplo 23, etapa a) (6,398 g, 29,85 mmol). Después de 1h el baño de hielo-agua se retiró y la mezcla se agitó durante 14 h a TA. Se agregó una solución acuosa de HCl (1N, 50 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar un sólido blanco (9,2 g). Este producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (c-Hex/AcOEt 4/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,91 g, 89%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,80 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,42 (br s, 1H), 6,27 (br s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 1,91-2,15 (m, 2H), 1,08-1,66 (m, 27H), 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 448,4; M⁻(LC/MS(ESI)): 446,3.

HPLC (Condición A), Tr: 5,74 min (pureza de la HPLC: 96,7%).

Etapa b) Preparación de terc-butil 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencilcarbamato

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa e) utilizando *terc*-butil 4-(((1-aminododecilideno)amino]oxi]carbonil)bencilcarbamato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (78%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,10 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 4,97 (br s, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,71-1,91 (m, 27H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 7,06 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Etapa c) Preparación de 1-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metanamina

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa f) utilizando *terc*-butil 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencilcarbamato proporcionó la sal clorhidrato del compuesto del título como un sólido blanco (98%). Una suspensión de este sólido (2,085 g, 5,70 mmol) en AcOEt (100 mL) se lavó dos veces con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,878 g). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,00 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 3,79 (s, 2H), 2,72 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,60-1,76 (m, 2H), 1,10-1,40 (m, 18H), 0,83 (t, 3H, J = 7,0 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 330,3. HPLC (Condición A), Tr: 4,55 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Etapa d) Preparación de N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 223 (etapa b) utilizando 1-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metanamina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (84%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,90 (q, 1H, J = 6,7 Hz), 3,72 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,81 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,19-1,49 (m, 19H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz) HPLC (Condición A), Tr: 5,42 min (pureza de la HPLC: 93,2%).

Etapa e) Preparación de etil oxo{{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acetato

25 El mismo procedimiento tal como se utilizó para la preparación del Ejemplo 1 (etapa b) utilizando N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (93%). HPLC (Condición A), Tr: 7,84 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapa f) Preparación de ácido oxo{{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) utilizando etil oxo{{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (91%). ¹H NMR ((DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,97-7,11 (m, 8H), 5,56 (q, 0,35H, J = 7,1 Hz), 5,15 (q, 0,65H, J = 6,8 Hz), 4,31-4,71 (m, 2H), 2,65-2,79 (m, 2H), 1,43-1,77 (m, 5H), 1,06-1,38 (m, 16H), 0,83 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 571,9. HPLC (Condición A), Tr: 6,93 (pureza de la HPLC: 99,9%)

Ejemplo 259: ácido oxo{{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 utilizando ácido oxo{{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (99%). M⁻(LC/MS(ESI)): 572,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,90 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Ejemplo 260: ácido (((2-butil-1-benzofuran-3-il)metil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-amino)(oxo)acético

40 *Etapa a) Formación de 2-butil-1-benzofuran-3-carbaldehído*

45 A una solución de DMF (59 g, 0,805 mol) en DCM anhidro (300 mL) se agregó lentamente a 0°C bajo atmósfera de N₂ oxiclورو de fósforo (123 g, 0,84 mol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. A esto se agregó lentamente 2-butil-1-benzofurano (35 g, 0,21 mol) en DCM anhidro (100 mL). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta alcanzar 60°C durante 72 h, se enfrió hasta alcanzar TA y se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de Pet / EtOAc) para proporcionar 2-butil-1-benzofuran-3-carbaldehído (30 g, 74%) como un líquido marrón claro.

Etapa b) Formación de oxima de 2-butil-1-benzofuran-3-carbaldehído

50 A una mezcla de 2-butil-1-benzofuran-3-carbaldehído (25 g, 0,124 mol) y acetato de sodio (12,2 g, 0,124 mol) en metanol (100 mL) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (10,3 g, 0,149 mol) en agua (25 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se agregó agua (300 mL) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. La

capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar oxima de 2-butil-1-benzofuran-3-carbaldehído bruta (25 g, 93%) como un líquido marrón claro.

Etapa c) Formación de clorhidrato de (2-butil-1-benzofuran-3-il)metilamina

- 5 A una suspensión de LiAlH_4 (6,6 g, 0,173 mol) en THF anhidro (400 mL) se agregó una solución de oxima de 2-butil-1-benzofuran-3-carbaldehído (25 g, 0,11 mol) en THF seco (100 mL) por goteo a 0°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h y luego se aplacó con una solución acuosa de NaOH (30 mL, 10%) a -15°C . El sólido se retiró mediante filtración, se lavó con THF y los filtrados se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (100 mL), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró y el producto bruto resultante se disolvió en Et_2O . Se agregó una solución saturada de HCl de éter se agregó mientras se precipitó un sólido blanco. El sólido blanco se filtró, se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15 g, 54%). ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,45 (br s, 3H), 7,82 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,72-1,50 (m, 2H), 1,81-1,51 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz)
- 10

Etapa d) Formación de 4-(((2-butil-1-benzofuran-3-il)metil)amino)metil)-N-dodecilbenzamida

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa a) pero utilizando clorhidrato de (2-butil-1-benzofuran-3-il)metilamina, trietilamina y N-dodecil-4-formilbenzamida proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (59%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,76 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,29-7,18 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 2,75 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,77-1,56 (m, 5H), 1,45-1,23 (m, 20H), 0,98-0,86 (m, 6H). HPLC (Condición A), Tr: 5,49 min (pureza de la HPLC: 97,4%).

20 *Etapa e) Formación de etil (((2-butil-1-benzofuran-3-il)metil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato*

- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando 4-(((2-butil-1-benzofuran-3-il)metil)amino)metil)-N-dodecilbenzamida proporcionó el título compuesto como un aceite incoloro (83%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,71 (d, 1,3H, $J = 8,1$ Hz), 7,62 (d, 0,7H, $J = 8,1$ Hz), 7,48-7,30 (m, 2H), 7,24-7,07 (m, 4H), 6,18 (m, 1H), 4,55 (s, 1,3H), 4,45 (s, 0,7H), 4,40-4,18 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,48-2,5 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 4H), 1,35-1,10 (m, 23H), 0,88-0,72 (m, 6H). HPLC (Condición A), Tr: 7,34 min (pureza de la HPLC: 99,7%).
- 25

Etapa f) Formación de ácido (((2-butil-1-benzofuran-3-il)metil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

- El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil (((2-butil-1-benzofuran-3-il)metil) {4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (99%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,6 (m, 1H), 7,58 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,18-6,95 (m, 4H), 6,65 (m, 0,7H), 6,50 (m, 0,3H), 4,60-4,46 (m, 2H), 4,38-4,21 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,17 (m, 20H), 0,80 (m, 6H) $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 575,2. HPLC (Condición A), Tr: 7,22 min (pureza de la HPLC: 99,7%).
- 30

Ejemplo 261: ácido ((1-{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}etil){4-(trifluorometil)bencil}-amino)(oxo)acético

Etapa a) Formación de 4-acetil-N-dodecilbenzamida

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10 (etapa a) pero utilizando ácido 4-acetilbenzoico y dodecilamina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (54%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,00-7,90 (m, 2H), 7,85-7,71 (m, 2H), 6,05 (br s, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 2,56 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 1,63-1,73 (m, 2H), 1,72-1,05 (m, 18H), 0,78 (m, 3H). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 330,4; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 332,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,87 min (pureza de la HPLC: 99,7%).

40 *Etapa b) Formación de N-dodecil-4-(1-{4-(trifluorometil)bencil}amino)etil)benzamida*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 223 (etapa b) pero utilizando 4-acetil-N-dodecilbenzamida y 4-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (71%). $M^-(\text{LC/MS(ESI)})$: 489,1; $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 491,5. HPLC (Condición A), Tr: 5,51 min (pureza de la HPLC: 50,0%).

Etapa c) Formación de etil((1-{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}etil){4-(trifluorometil)bencil}amino)(oxo) acetato

- 45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-dodecil-4-(1-{4-(trifluorometil)bencil}amino)etil)benzamida proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (54%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,70 (m, 2H), 7,64-7,41 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,28-7,12 (m, 2H), 6,09-5,90 (m, 1H), 4,67-4,37 (m, 2H), 4,30-4,08 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 6H), 1,43-1,10 (m, 21H), 0,88 (m, 3H). $M^+(\text{LC/MS(ESI)})$: 591,7. HPLC (Condición A), Tr: 7,24 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Etapa d) Formación de ácido {(1-{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}etil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(1-{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}etil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (91%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,75 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,48-7,19 (m, 6H), 5,75 (m, 0,3H), 5,28 (m, 0,7H), 4,60-4,31(m, 2H), 3,38 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 1,66-1,56 (m, 5H), 1,36 (m, 18H), 0,90 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 562,6; M⁺(LC/MS(ESI)): 563,7. HPLC (Condición A), Tr: 6,68 min (pureza de la HPLC: 98,7%).

Ejemplo 262: ácido {(1-{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}etil)[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {(1-{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}etil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (82%). M⁺(LC/MS(ESI)): 562,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 564,1. HPLC (Condición A), Tr: 6,27

min (pureza de la HPLC: 99,0%). Análisis calculado para C₃₁H₄₁F₃N₂O₄·C₇H₁₇NO₅=1,0 H₂O: C, 58,82; H, 7,79; N, 5,42%. Encontrado: C, 58,92; H, 7,96; N, 5,35%

Ejemplo 263: ácido {(4-[(4-octilfenil)amino]carbonil)bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil{(4-[(4-octilfenil)amino]carbonil)bencil}[4-(trifluoro-metil)bencil]amino}(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10 (etapa a) pero utilizando ácido 4-({[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}metil)benzoico y 4-octilnilina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (22%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,89-6,60 (m, 12H), 4,48 (s, 2H), 4,44-4,21 (m, 4H), 2,65-2,36 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 3H), 1,38-1,08 (m, 13H), 0,81 (t, J = 6,9 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 597,7. HPLC (Condición A), Tr: 6,75 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Etapa b) Formación de ácido {(4-[(4-octilfenil)amino]carbonil)bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-[(4-octilfenil)amino]carbonil)bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (95%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,30 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,27-7,04 (m, 6H), 4,62-4,46 (m, 4H), 2,55 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,56 (m, 2H), 1,25 (m, 10H), 0,86 (t, 3H, J = 6,5 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 567,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 569,6. HPLC (Condición A), Tr: 6,24 min (pureza de la HPLC: 97,0%).

Ejemplo 264: ácido {(3-clorobencil)[4-(3-undecil-1,2,3-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-(3-clorobencil)-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 1-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metanamina y 3-clorobenzaldehído proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (86%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,65-7,23 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,41-1,16 (m, 16H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,19 min (pureza de la HPLC: 98,4%).

Etapa b) Formación de etil {(3-clorobencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-(3-clorobencil)-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (95%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55-7,13 (m, 6H), 4,60 (d, 2H), 4,51 (d, 2H), 4,34-4,21 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,41-1,11 (m, 19H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,72 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapa c) Formación de ácido {(3-clorobencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(3-clorobencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (91%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29-6,97 (m, 4H), 4,48-4,23 (m, 4H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,25-0,95 (m, 16H), 0,67 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 524,2. HPLC (Condición A), Tr: 7,23 min (pureza de la HPLC: 100%).

Ejemplo 265: ácido {(3-clorobencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)-acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {(3-clorobencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (93%). M⁺(LC/MS(ESI)): 523,9. HPLC (Condición A), Tr: 7,24 min (pureza de la HPLC: 99,9%). Análisis

calculado para $C_{29}H_{36}ClN_3O_4 \cdot C_7H_{17}NO_5 = 0,4 H_2O$: C, 59,35; H, 7,44; N, 7,69%. Encontrado: C, 59,32; H, 7,37; N, 7,63%

Ejemplo 266: ácido {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(tridecanoilamino)-bencil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Preparación de N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida

- 5 A una solución fría (0°C) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,5 g, 25,6 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (preparado sometiendo a reflujo una solución de ácido 4-(trifluorometil)benzoico en $SOCl_2$, 4,86 g, 23,3 mmol) en DCM (50 mL) se agregó por goteo piridina (4,06 g, 51,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM / Et_2O (1/1) (45 mL) y se agregó salmuera (45 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con DCM / Et_2O (1/1) (45 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (4,88 g, 90%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,90-7,70 (m, 2H), 7,76-7,60 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,43-3,33 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 3,41 min (pureza de la HPLC: 98,0%).

Etapa b) Preparación de ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metanona

- 15 A una solución fría (0°C) de N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida (3,44 g, 14,75 mmol) en THF anhidro (70 mL) se agregó por goteo durante un período de 30 minutos una solución de bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en éter dietílico, 29,5 mmol, 14,75 mL) bajo una atmósfera inerte de N_2 . La mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta alcanzar TA durante toda la noche. Se agregó una solución acuosa de HCl (1N, 50 mL) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x 50 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite marrón (3,0 g). La purificación mediante cromatografía (SiO_2 , DCM/c-Hex 1/3) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (610 mg, 17%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,96-3,79 (m, 1H), 2,21, 2,00 (m, 4H), 2,01-1,71 (m, 4H). HPLC (Condición A), Tr: 5,22 min (pureza de la HPLC: 98,6%).

Etapa c) Formación de N-{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}-N-(4-nitrobencil)-amina

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 223 (etapa b) pero utilizando ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metanona y 4-nitrobencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite (67%). M^+ (LC/MS(ESI)): 377,2; M^+ (LC/MS(ESI)): 379,2

Etapa d) Formación de etil {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}(4-nitrobencil)amino}(oxo)acetato

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}-N-(4-nitrobencil)amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (68%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,02-7,90 (m, 2H), 7,55-7,38 (m, 4H), 7,11-6,99 (m, 2H), 4,60-4,30 (m, 4H), 4,20-4,02 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 1H), 1,78-1,38 (m, 7H), 1,30-0,91 (m, 4H). M^+ (LC/MS(ESI)): 477,8; M^+ (LC/MS(ESI)): 479,1 HPLC (Condición A), Tr: 5,72 min (pureza de la HPLC: 98,4%).

Etapa e) Formación de etil ((4-aminobencil){ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]-metil}amino)(oxo)acetato

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando etil {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}(4-nitrobencil)amino}(oxo)acetato y proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (36%). M^+ (LC/MS(ESI)): 449,1. HPLC (Condición A), Tr: 4,0 min (pureza de la HPLC: 88,2%).

Etapa f) Formación de etil {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(tridecanoil-amino)bencil]amino}(oxo)acetato

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa d) pero utilizando etil ((4-aminobencil){ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}amino)(oxo)acetato y cloruro de tridecanoilo proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (76%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,52-7,21 (m, 6H), 6,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz) 6,8 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,30 (m, 1H), 4,47-4,05 (m, 4H), 2,85-2,60 (m, 1H), 2,45-2,26 (m, 2H), 1,80-1,10 (m, 31H), 1,05-0,86 (m, 4H). M^+ (LC/MS(ESI)): 643,9; M^+ (LC/MS(ESI)): 645,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,85 min (pureza de la HPLC: 98,0%).

Etapa g) Formación de ácido {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acético

- 45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (94%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,85-7,24 (m, 6H), 6,85 (m, 2H), 5,30 (m, 0,6H), 4,62-4,32 (m, 1,4H), 2,74-2,65 (m, 0,6H), 2,31-2,21 (m, 1,4H), 1,68-1,45 (m, 8H), 1,24 (m, 22H), 1,05-0,86 (m, 4H). M^+ (LC/MS(ESI)): 615,1; M^+ (LC/MS(ESI)): 617,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,30 min (pureza de la HPLC: 97,0%).

Ejemplo 267: ácido oxo([4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil]amino)acético*Etapa a) Preparación de metil 4-metil-1-naftoato*

A una solución agitada de ácido 4-metil-1-naftoico (25 g, 0,13 mol) en metanol (350 mL), se agregó cloruro de tionilo (39g, 0,33 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 h. El exceso de cloruro de tionilo y metanol se retiró por destilación. El residuo se recogió en DCM (400 mL), se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (10%), agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar éster metílico de ácido 4-metil-1-naftoico (22,5 g, 83%) como un sólido amarillo claro.

Etapa b) Preparación de metil 4-(bromometil)-1-naftoato

A una solución agitada de metil 4-metil-1-naftoato (22,5 g, 0,112 mol) en CC1₄ (500 mL) se agregó NBS (22 g, 0,123 mol) y peróxido de benzoilo (10% p/p). La mezcla de reacción se dejó hasta alcanzar reflujo a 80°C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar TA y se retiró por filtración. El sólido se concentró al vacío y el producto bruto obtenido (30 g) se utilizó para reacción adicional.

Etapa c) Preparación de metil 4-(azidometil)-1-naftoato

A una solución de metil 4-(bromometil)-1-naftoato (30 g, 0,107 mol) en DMSO anhidro (300 mL) se agregó NaN₃ en porciones (14g, 0,215 mol) a 0°C y se agitó a TA durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL), se extrajo con EtOAc (2x 250 mL), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar metil 4-(azidometil)-1-naftoato (20 g, 77%).

Etapa d) Preparación de clorhidrato de metil 4-(aminometil)-1-naftoato

A una mezcla de metil 4-(azidometil)-1-naftoato (17 g, 0,078 mol) en THF (400 mL) y agua (210 mL), se agregó trifetilfosfina (31 g, 0,118 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h luego se concentró al vacío, se extrajo con EtOAc (350 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se recogió en una solución acuosa de HCl (75 mL, 2N), se lavó con éter dietílico (2x 150 mL). La capa acuosa se trató con una solución acuosa de NaHCO₃ (10%) hasta alcanzar pH 7. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (2x 150 mL), se lavó con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se agregó lentamente a una solución saturada de HCl (g) en éter dietílico (75 mL) y el producto de clorhidrato sólido se retiró por filtración. El producto se lavó con éter seco (2x 100 mL) para proporcionar clorhidrato de metil-4-(aminometil)-1-naftoato (5,5 g). M⁺(LC/MS(ESI)): 216,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,75 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,74 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Etapa e) Preparación de metil 4-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]-1-naftoato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 226 (etapa a) proporcionó el compuesto del título (74%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,77 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,71-7,57 (m, 7H), 4,20 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 2H). M⁺(LC/MS(ESI)): 374,2

Etapa f) Preparación de ácido 4-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]-1-naftoico

El mismo procedimiento utilizado en la preparación de ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando ácido 4-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]-1-naftoico proporcionó el compuesto del título (74%). M⁺(LC/MS(ESI)): 360,2; M⁻(LC/MS(ESI)): 358,3. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,3 (m, 1H), 9,90 (m, 1H), 8,91-8,84 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,98-7,89 (m, 5H), 7,76-7,65 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,47 (s, 2H).

Etapa g) Formación de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]-1-naftoico

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa b) pero utilizando ácido 4-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]-1-naftoico proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (55%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,89 (m, 1H), 8,22-8,06 (m, 2H), 7,69-7,56 (m, 4H), 7,45-7,31 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 4,55-4,41 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 9H). M⁻(LC/MS(ESI)): 458,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,72 min (pureza de la HPLC: 100%).

Etapa h) Formación de terc-butil 4-(trifluorometil)bencil[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil]carbamato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 258 (etapa a y b) pero utilizando ácido 4-((terc-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]-1-naftoico y proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (76%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,30-7,76 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,64-7,50 (m, 3H), 7,37 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,33-7,18 (m, 2H), 5,02-4,87 (m, 2H), 4,55-4,33 (m, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,50 (m, 9H), 1,46-1,22 (m, 16H), 0,86 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,84 min (pureza de la HPLC: 100%).

Etapa i) Formación de clorhidrato de N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa f) pero utilizando *tert*-butil 4-(trifluorometil)bencil[[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil] carbamato proporcionó el compuesto del título como una espuma (98%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,68 (m, 1H), 9,07 (m, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,84 (m, 2H), 7,69-7,51 (m, 6H), 4,31 (br s, 2H), 3,91 (br s, 2H), 2,82 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,82 (m, 2H), 1,47-1,17 (m, 18H), 0,88 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,50 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Etapa j) Formación de etilo oxo([4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil]amino)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,17 (m, 1H), 8,30 (d, 0,4H, J = 7,5 Hz), 8,22 (d, 0,6H, J = 7,5 Hz), 8,05 (m, 0,6H), 7,95 (m, 0,4H), 7,76-7,46 (m, 4H), 7,33-7,24 (m, 3H), 5,08 (s, 1,2H), 4,88 (s, 0,8H), 4,65 (s, 0,8H), 4,37 (s, 1,2H), 4,36-4,24 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 19H), 0,88 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,17 min (pureza de la HPLC: 100%).

Etapa k) Formación de ácido oxo([4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil]amino)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo([4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil]amino)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (35%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,32-8,15 (m, 2H), 7,80-7,30 (m, 7H), 5,17 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,45-1,05 (m, 16H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 608,1. HPLC (Condición A), Tr: 6,51 min (pureza de la HPLC: 100%).

Ejemplo 268: ácido oxo([4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil]amino)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)-glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido oxo([4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-naftil]metil]amino)acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (87%). M⁺(LC/MS(ESI)): 608,1. HPLC (Condición A), Tr: 6,45 min (pureza de la HPLC: 98,5%). Análisis calculado para C₃₄H₃₈F₃N₃O₄·C₇H₁₇NO₅: C, 61,18; H, 6,89; N, 6,96%. Encontrado: C, 57,94; H, 6,90; N, 6,58%

Ejemplo 269: ácido {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 223 (etapa b) pero utilizando ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metanona y 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (55%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,00 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,12-1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60-0,92 (m, 25H), 0,83 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,42 min (pureza de la HPLC: 98,3%).

Etapa b) Formación de etil {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (86%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,89 (m, 2H), 7,62-7,41 (m, 5H), 7,15-7,04 (m, 2H), 4,57-4,31 (m, 5H), 2,81-2,63 (m, 3H), 1,83-1,13 (m, 28H), 0,88 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,09 min (pureza de la HPLC: 99,3%).

Etapa c) Formación de ácido {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (92%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,87-7,68 (m, 2H), 7,63 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 4,72-4,43 (m, 3H), 3,19-2,85 (m, 2H), 2,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,76-1,37 (m, 8H), 1,26-1,10 (m, 16H), 0,84 (t, J = 6,9 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 626,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,56 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Ejemplo 270: ácido {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (90%). M⁺(LC/MS(ESI)): 626,9. HPLC (Condición A), Tr: 6,52 min (pureza

de la HPLC: 99,1%). Análisis calculado para $C_{35}H_{44}F_3N_3O_4 \cdot C_7H_{17}NO_5 = 1,2 H_2O$: C, 59,73; H, 7,57; N, 6,63%. Encontrado: C, 59,67; H, 7,65; N, 6,59%

Ejemplo 271: ácido {(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)-acético

Etapa a) Formación de 4-(4-nitrofenil)dibenzo[b,d]furan

- 5 A una mezcla de ácido dibenzofuran-4-borónico (30 g, 0,14 mol), 4-bromonitrobenzoceno (25,7 g, 0,127 mol), carbonato de sodio (150 g) en tolueno / agua (500 mL / 500 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,2 g, 0,7 mol%) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 20h bajo atmósfera de N_2 . La capa de tolueno se separó y se concentró hasta 200 mL. La solución concentrada se enfrió hasta alcanzar 0°C y se retiró por filtración. El sólido recogido se secó y se disolvió en cloroformo y la solución obtenida se filtró a través de un lecho de celite para eliminar los materiales insolubles. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (23 g, 58%).

Etapa b) Formación de 4-dibenzo[b,d]furan-4-ilanilina

- 15 Una solución de 4-(4-nitrofenil)dibenzo[b,d]furano (22 g) en EtOAc (800 mL) se hidrogenó en presencia de Pd/C (10%, 4,2 g) durante 12 h a TA bajo 2 Kg de presión. La mezcla de reacción se filtró y los filtrados se concentraron. El residuo se cristalizó a partir de cloroformo / éter de Pet (6/4) para proporcionar el compuesto del título (16 g, 84%) como un sólido blanco. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,72 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,35 (s, 2H). M^+ (LC/MS(ESI)): 260,2

Etapa c) Formación de N-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)-N-[4-(trifluorometil)-bencil]amina

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-dibenzo[b,d]furan-4-ilanilina y 4-(trifluorometil)benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (78%). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,15 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 8,01 (m, 1H), 7,75-48 (m, 9H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,74 (m, 3H), 4,47 (m, 2H). M^+ (LC/MS(ESI)): 416,2; M^+ (LC/MS(ESI)): 418,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,72 min (pureza de la HPLC: 99,3%).

- 25 *Etapa d) Formación de etil{(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)[4-(trifluorometil)-bencil]amino} (oxo)acetato*

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (89%). 1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 8,26-8,11 (m, 4H), 7,87-7,77 (m, 4H), 7,75-7,58 (m, 5H), 7,52-7,45 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,32 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz). M^+ (LC/MS(ESI)): 518,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,78 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Etapa e) Formación de ácido {(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)acético

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65-7,51 (m, 4H), 7,46-7,22 (m, 7H), 5,00 (s, 2H). M^+ (LC/MS(ESI)): 416,3 (M-CO-CO $_2$); M^+ (LC/MS(ESI)): 489,9. HPLC (Condición A), Tr: 5,07 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Ejemplo 272: ácido {(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)-acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (96%). M^+ (LC/MS(ESI)): 490,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,03 min (pureza de la HPLC: 98,4%). Análisis calculado para $C_{28}H_{18}F_3NO_4 \cdot C_7H_{17}NO_5 = 1,5 H_2O$: C, 59,07; H, 5,38; N, 3,94%. Encontrado: C, 59,26; H, 5,39; N, 3,91%

Ejemplo 273: ácido {[4-(octiloxi)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[4-(octiloxi)bencil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(octiloxi)benzaldehído y 4-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (86%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,57 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,22(m, 2H), 6,85 (m, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,84 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 10H), 0,89 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 406,3 HPLC (Condición A), Tr: 4,42 min (pureza de la HPLC: 98,7%).

Etapa b) Formación de etil {[4-(octiloxi)bencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)-acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[4-(octiloxi)bencil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (79%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,31(d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,41-4,24 (m, 4H), 3,93 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,51-1,24 (m, 13H), 0,89 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 494,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,22 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Etapa c) Formación de ácido {[4-(octiloxi)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino} (oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-(octiloxi)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (51%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,64 (m, 2H), 7,48 (d, 0,8H, J = 8,3 Hz), 7,37 (d, 1,2H, J = 8,3 Hz), 7,23 (d, 1,2H, J = 8,3 Hz), 7,21 (d, 0,8H, J = 8,5 Hz), 6,95-6,80 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,96 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 10H), 0,91 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 464,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,57 min (pureza de la HPLC: 96,8%). Análisis calculado para C₂₅H₃₀F₃NO₄=0,9 H₂O: C, 62,33; H, 6,65; N, 2,91%. Encontrado: C, 62,09; H, 6,28; N, 2,78%

Ejemplo 274: ácido {[4-(octiloxi)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {[4-(octiloxi)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (82%). M⁺(LC/MS(ESI)): 464,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,57 min (pureza de la HPLC: 100%). Análisis calculado para C₂₅H₃₀F₃NO₄.C₇H₁₇NO₅=2,0 H₂O: C, 55,16; H, 7,38; N, 4,02%. Encontrado: C, 55,21; H, 7,18; N, 4,02%

Ejemplo 275: ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acético*Etapa a) Formación de 4-dec-1-inilbenzaldehído*

A una solución de 4-bromobenzaldehído (30,0 g, 162,2 mmol), 1-decino (26,9 g, 35 mL, 194,6 mmol), CuI (309 mg, 1,62 mmol) y de Et₃N (68 mL) en THF anhidro (450 mL) se agregaron PPh₃ (1,7 g, 6,49 mmol) y Pd(OAc)₂ (728 mg). La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo argón durante 1 hora. Después de enfriarse hasta alcanzar TA, la solución se concentró a presión reducida y el aceite residual se disolvió en hexano (480 mL). La solución se lavó con una solución acuosa de HCl (0,1N, 1x), salmuera (2x), agua (2x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (c-Hex/EtOAc 20/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (34,7 g, 88%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,97 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 2,42 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 8H), 0,87 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,50 min (pureza de la HPLC: 93,2%).

Etapa b) Formación de N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-(4-dec-1-inilbencil)amina y N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-{4-[(1Z)-dec-1-enil]bencil}amina en relación de hplc (74,3/24,3)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-dec-1-inilbenzaldehído y [2-(3-clorofenil)etil]amina proporcionó los compuestos del título como un aceite incoloro (53%). M⁺(LC/MS(ESI)): 382,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,65 (alquino) y 4,73 (alqueno) min (pureza de la HPLC: 74,3 (alquino) y 24,3 (alqueno)%).

Etapa c) Formación de etil [[2-(3-clorofenil)etil](4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-(4-dec-1-inilbencil)amina y N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-{4-[(1Z)-dec-1-enil]bencil}amina en relación de hplc (74,3 / 24,3) proporcionó (después de cromatografía) el compuesto del título como un aceite incoloro (2%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,37 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,24-6,91 (m, 6H), 4,57 (s, 1H), 4,38-4,23 (m, 3H), 3,50-3,34 (m, 2H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,38 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,47-1,22 (m, 13H), 0,89 (m, 3H) M⁺(LC/MS(ESI)): 482,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,40 min (pureza de la HPLC: 98,5%).

Etapa d) Formación de ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil [[2-(3-clorofenil)etil](4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (32%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,38 (m, 2H), 7,25-6,93 (m, 6H), 4,95 (s, 0,8H), 4,59 (s, 1,2H), 3,95 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,39 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 8H), 0,85 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 452,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 455,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,85 min (pureza de la HPLC: 97,4%). Análisis calculado para C₂₇H₃₂ClNO₃=0,5 H₂O: C, 70,04; H, 7,18; N, 3,03%. Encontrado: C, 70,39; H, 7,12; N, 2,96%

Ejemplo 276: ácido ([2-(3-clorofenil)etil][4-[(1Z)-dec-1-enil]bencil]amino)(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil ([2-(3-clorofenil)etil][4-[(1Z)-dec-1-enil]bencil]amino)-(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-(4-dec-1-inilbencil)amina y N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-[4-[(1Z)-dec-1-enil]bencil]amina en relación de hplc (74,3 / 24,3) proporcionó (después de cromatografía) el compuesto del título como un aceite incoloro (2%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,32-6,96 (m, 8H), 6,39 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,70 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,36 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,30 (s, 1H), 3,54-3,38 (m, 2H), 2,90-2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,52-1,22 (m, 13H), 0,89 (m, 3H) M⁺(LC/MS(EST)): 484,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,55 min (pureza de la HPLC: 96,6%).

Etapa b) Formación de ácido ([2-(3-clorofenil)etil][4-[(1Z)-dec-1-enil]bencil]amino)(oxo)-acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil ([2-(3-clorofenil)etil][4-[(1Z)-dec-1-enil]bencil]amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (69%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,29-6,99 (m, 8H), 6,37 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,68 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 10H), 0,86 (m, 3H) M⁺(LC/MS(ESI)): 454,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,96 min (pureza de la HPLC: 95,9%).

Ejemplo 277: ácido {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído*

A una solución de 4-carboxibenzaldehído (20,0 g, 133,2 mmol) en DCM anhidro (500 mL) se agregó DIC (18,42g, 146,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, luego se agregó una solución de N-hidroxidodecanimidamida (31,41 g, 146,5 mmol) en DCM anhidro (500 mL) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche a TA. La reacción se filtró, el sólido recogido se lavó con DCM y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se calentó a 115°C durante 5 h en una mezcla de tolueno (285 mL) y piridina (115 mL). Los disolventes se retiraron por evaporación y el residuo resultante se purificó sobre columna (SiO₂, c-Hex/EtOAc 20/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (24,0 g, 55%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,1 (s, 1H), 8,18 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,94 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 2,33 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,74-1,58 (m, 2H), 1,43-1,18 (m, 16H), 0,87 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,83 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Etapa b) Formación de N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y [2-(3-clorofenil)etil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (62%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21-6,96 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 4H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,40-1,10 (m, 16H), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 468,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,1 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Etapa c) Formación de etil {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,13 (dd, J₁ = 1,7 Hz, J₂ = 8,5 Hz, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-6,95 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,42-4,30 (m, 3H), 3,57-3,44 (m, 2H), 2,92-2,76 (m, 4H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,49-1,19 (m, 19H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 568,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,78 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Etapa d) Formación de ácido {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (85%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,94 (br s, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,20-6,91 (m, 4H), 4,86 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,91-2,67 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,41-1,09 (m, 16H), 0,80 (t, J = 6,8 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 538,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,21 min (pureza de la HPLC: 98,4%). Análisis calculado para C₃₀H₃₈ClN₃O₄=0,2 H₂O: C, 66,27; H, 7,12; N, 7,73%. Encontrado: C, 66,10; H, 7,16; N, 7,64%

Ejemplo 278: ácido {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (84%). M⁺(LC/MS(ESI)): 538,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,17 min (pureza de la HPLC: 99,8%). Análisis calculado para C₃₀H₃₈ClN₃O₄.C₇H₁₇NO₅=0,3 H₂O: C, 60,00; H, 7,57; N, 7,56%. Encontrado: C, 59,84; H, 7,70; N, 7,48%

Ejemplo 279: ácido oxo{[(1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acético*Etapa a) Formación de N-[(1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y (1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (71%). M⁺(LC/MS(ESI)): 502,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,04 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Etapa b) Formación de etil oxo{[(1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acetato

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[(1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (89%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,94 (q, J = 7,2 Hz, 0,5H), 5,12 (q, J = 7,0 Hz, 0,5H), 4,80-4,06 (m, 4H), 2,86-2,73 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,54 (d, J = 7,3 Hz, 1,5H), 1,49-1,13 (m, 19H), 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 600,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 602,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,75 min (pureza de la HPLC: 100%).

Etapa c) Formación de ácido oxo{[(1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{[(1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (88%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,94 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,02 (q, J = 6,5 Hz, 0,5H), 5,75 (q, J = 6,5 Hz, 0,5H), 4,99 (d, J = 17 Hz, 0,5H), 4,67-4,49 (m, 1H), 4,14 (d, J = 17 Hz, 0,5H), 2,78-2,64 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), 1,40-1,07 (m, 16H), 0,80 (t, J = 6,8 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 572,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,21 min (pureza de la HPLC: 97,9%).

Ejemplo 280: ácido oxo{[(1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido oxo{[(1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (86%). M⁺(LC/MS(ESI)): 572,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,18 min (pureza de la HPLC: 99,2%). Análisis calculado para C₃₁H₃₈F₃N₃O₄.C₇H₁₇NO₅=0,5 H₂O: C, 58,67; H, 7,26; N, 7,20%. Encontrado: C, 58,58; H, 7,31; N, 7,12%

Ejemplo 281: ácido oxo{[4-(trifluorometil)fenil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acético*Etapa a) Formación de N-[4-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 4-(trifluorometil)anilina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (76%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,40-1,07 (m, 16H), 0,80 (t, J = 6,8 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 472,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 474,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,78 min (pureza de la HPLC: 97,5%).

Etapa b) Formación de etil oxo{[4-(trifluorometil)fenil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acetato

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[4-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,4 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,51-1,17 (m, 16H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 572,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 574,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,68 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Etapa c) Formación de ácido oxo[[4-(trifluorometil)fenil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo[[4-(trifluorometil)fenil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (54%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,53 Hz, 2H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,39-1,09 (m, 16H), 0,8 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 472,5 (M-CO-CO₂); M⁺(LC/MS(ESI)): 546,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,12 min (pureza de la HPLC: 97,5%). Análisis calculado para C₂₉H₃₄F₃N₃O₄: C, 63,84; H, 6,28; N, 7,70%. Encontrado: C, 63,77; H, 6,32; N, 7,60%

Ejemplo 282: ácido oxo[[4-(trifluorometil)fenil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido oxo[[4-(trifluorometil)fenil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (89%). M⁺(LC/MS(ESI)): 472,5 (M-CO-CO₂). HPLC (Condición A), Tr: 6,09 min (pureza de la HPLC: 100%). Análisis calculado para C₂₉H₃₄F₃N₃O₄·C₇H₁₇NO₅·0,5 H₂O: C, 57,67; H, 6,99; N, 7,47%. Encontrado: C, 57,40; H, 7,13; N, 7,36%

Ejemplo 283: ácido oxo{{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético*Etapa a) Formación de bencil 4-{{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-metil]benzoato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando bencil 4-formilbenzoato y (1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (83%). M⁺(LC/MS(ESI)): 414,3. HPLC (Condición A), Tr: 3,77 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Etapa b) Formación de bencil 4-{{{(terc-butoxicarbonil)}{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-etil}amino)metil]benzoato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa b) pero utilizando bencil 4-{{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)metil]benzoato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (90%). HPLC (Condición A), Tr: 6,48 min (pureza de la HPLC: 66,5%).

Etapa c) Formación de terc-butil (1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]carbamato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 258 (etapa a y b) pero utilizando bencil 4-{{{(terc-butoxicarbonil)}{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)metil]benzoato y N-hidroxidodecanimidamida proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (85%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34-7,17 (m, 4H), 4,47 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,60-1,14 (m, 29H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 8,02 min (pureza de la HPLC: 95,7%).

Etapa d) Formación de N-{{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa f) pero utilizando terc-butil (1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]carbamato y proporcionó la sal clorhidrato del compuesto del título. La sal se vertió en DCM y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de NaOH (1N). El disolvente se secó sobre MgSO₄ se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (98%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,18 (br s, 0,5H), 9,76 (br s, 0,5H), 8,1 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,90-7,79 (m, 4H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,63-4,48 (m, 1H), 4,30-5,16 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,78-1,63 (m, 5H), 1,41-1,24 (m, 16H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,59 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

Etapa e) Formación de etil oxo{{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-{{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (93%).

Etapa f) Formación de ácido oxo{{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (93%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,80-7,60 (m, 2H), 7,45-7,16 (m, 6H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,36 (m, 0,3H), 4,95 (m, 0,7H), 4,55-4,23 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 2,1H), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 0,9H), 1,19-0,90 (m, 16H), 0,65 (t, J = 6,9 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 572,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 573,9. HPLC (Condición A), Tr: 7,29 min (pureza de la HPLC: 100%).

Ejemplo 284: ácido oxo{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido oxo{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (92%). M⁻(LC/MS(ESI)): 572,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 574,3. HPLC (Condición A), Tr: 7,32 min (pureza de la HPLC: 98,7%). Análisis calculado para C₃₁H₃₈F₃N₃O₄.C₇H₁₇NO₅=0,9 H₂O: C, 58,14; H, 7,29; N, 7,14%. Encontrado: C, 58,18; H, 7,27; N, 7,19%

Ejemplo 285: ácido [(3-clorobencil)(4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acético*Etapa a) Formación de N-(3-clorobencil)-N-(4-dec-1-inilbencil)amina*

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-dec-1-inilbenzaldehído y 3-clorobencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (60%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,37-7,19 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,36-1,19 (m, 8H), 0,91-0,81 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 368,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,60 min (pureza de la HPLC: 84,1%).

Etapa b) Formación de etil [(3-clorobencil)(4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acetato

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-(3-clorobencil)-N-(4-dec-1-inilbencil)amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (52%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,21-7,12 (m, 2H), 7,11-7,00 (m, 3H), 6,99-6,84 (m, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,18-4,04 (m, 4H), 2,19 (t, 2H), 1,52-0,95 (m, 15H), 0,69 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 6,35 min (pureza de la HPLC: 95,4%).

Etapa c) Formación de ácido [(3-clorobencil)(4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil [(3-clorobencil)(4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (92%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,49-7,04 (m, 8H), 4,50 (s, 4H), 2,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,71-1,25 (m, 12H), 0,94 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 438,1 HPLC (Condición A), Tr: 5,73 min (pureza de la HPLC: 96,1%). Análisis calculado para C₂₆H₃₀ClNO₃=0,3 H₂O: C, 70,12; H, 6,92; N, 3,14%. Encontrado: C, 69,95; H, 6,73; N, 3,01%

Ejemplo 286: ácido [(3-clorobencil)(4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido N-metil-D-glucamina y [(3-clorobencil)(4-dec-1-inilbencil)amino](oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (78%). M⁻(ESI): 438,0; M⁺(ESI): 440,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,70 min (pureza de la HPLC: 98,3%). Análisis calculado para C₂₆H₃₀ClNO₃.C₇H₁₇NO₅=0,3 H₂O: C, 61,87; H, 7,49; N, 4,37%. Encontrado: C, 61,59; H, 7,48; N, 4,29%

Ejemplo 287: ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acético*Etapa a) Formación de 4-oct-1-inilbenzaldehído*

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 275 (etapa a) pero utilizando 4-bromobenzaldehído y 1-octino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (84%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,97 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 2,42 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,50-1,24 (m, 6H), 0,89 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 215,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,17 min (pureza de la HPLC: 78,6%).

Etapa b) Formación de N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-(4-oct-1-inilbencil)amina

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa a) pero utilizando 4-oct-1-inilbenzaldehído y [2-(3-clorofenil)etil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (62%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19-7,08 (m, 5H), 7,03-6,96 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63-1,44 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,31-1,15 (m, 6H), 0,83 (t, J = 8,3 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 354,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,31 min (pureza de la HPLC: 97,5%).

Etapa c) Formación de etil [[2-(3-clorofenil)etil](4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acetato

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-(4-oct-1-inilbencil)amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (81%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29-6,91 (m, 6H), 4,59 (s, 1H), 4,41-4,25 (m, 3H), 3,53-3,35 (m, 2H), 2,82 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,54-1,25 (m, 9H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 454,3 HPLC (Condición A), Tr: 5,92 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Etapa d) Formación de ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil [[2-(3-clorofenil)etil](4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (96%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,39-6,85 (m, 8H), 4,49 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,48-3,28 (m, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,59-1,10 (m, 8H), 0,80 (t, J = 6,9 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 424,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,31 min (pureza de la HPLC: 99,7%). Análisis calculado para C₂₅H₂₈ClNO₃·0,1 H₂O: C, 70,20; H, 6,64; N, 3,27%. Encontrado: C, 69,97; H, 6,76; N, 3,20%

Ejemplo 288: ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (92%). M⁺(LC/MS(ESI)): 424,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,32 min (pureza de la HPLC: 99,7%). Análisis calculado para C₂₅H₂₈ClNO₃·C₇H₁₇NO₅·0,5 H₂O: C, 60,99; H, 7,36; N, 4,45%. Encontrado: C, 60,98; H, 7,46; N, 4,40%

Ejemplo 289: ácido {(4-dec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-(4-dec-1-inilbencil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-dec-1-inilbenzaldehído y 4-(trifluorometil)anilina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (50%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,30-1,11 (m, 8H), 0,87-0,75 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 386,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,43 min (pureza de la HPLC: 82,6%).

Etapa b) Formación de terc-butil {(4-dec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)fenil]amino}-(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-(4-dec-1-inilbencil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]amina y terc-butil cloro(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (27%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,37-1,22 (m, 8H), 1,17 (s, 9H), 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 460,1 (M-t-Bu). HPLC (Condición A), Tr: 6,52 min (pureza de la HPLC: 97,1%).

Etapa c) Formación de ácido {(4-dec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa c) pero utilizando terc-butil {(4-dec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla (60%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,65 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,59-1,45 (m, 2H), 1,44-1,15 (m, 12H), 0,84 (t, J = 6,7 Hz, 3H). M⁺(ESI): 458. HPLC (Condición A), Tr: 5,70 min (pureza de la HPLC: 94,6%).

Ejemplo 290: ácido ((4-dec-1-inilbencil){1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-(4-dec-1-inilbencil)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-dec-1-inilbenzaldehído y 1-[4-(trifluorometil)fenil]etanamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (54%). M⁺(ESI): 416,2. HPLC (Condición A), Tr: 4,67 min (pureza de la HPLC: 87,6%).

Etapa b) Formación de etil ((4-dec-1-inilbencil){1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino) (oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-(4-dec-1-inilbencil)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (60%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,63-7,52 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,07-6,95 (m, 2H), 5,81 (m, 0,5H), 5,03 (m, 0,5H), 4,77-3,86 (m, 4H), 2,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,66-1,21 (m, 18H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H). M⁺(ESI): 516,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,38 min (pureza de la HPLC: 98,2%).

Etapa c) Formación de ácido ((4-dec-1-inilbencil){1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil ((4-dec-1-inilbencil){1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (85%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,53-7,39 (m, 2H), 7,38-7,18 (m, 2H), 7,10-6,70 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (q, J = 7,2 Hz, 0,4H), 4,93 (q, J = 7,2 Hz, 0,6H), 4,39-4,15 (m, 1,4H), 4,00-3,89 (m, 0,6H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,41-0,96 (m, 15H), 0,66 (t, J = 7,1 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 486,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,76 min (pureza de la HPLC: 98,2%). Análisis calculado para C₂₈H₃₂F₃NO₃·1,0 H₂O: C, 66,52; H, 6,78; N, 2,77%. Encontrado: C, 66,73; H, 6,82; N, 2,72%

Ejemplo 291: ácido ((4-dec-1-inilbencil){1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido ((4-dec-1-inilbencil){1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (84%). M⁺(LC/MS(ESI)): 486,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,79 min (pureza de la HPLC: 98,3%). Análisis calculado para C₂₈H₃₂F₃NO₃·C₇H₁₇NO₅=1,0 H₂O: C, 59,99; H, 7,33; N, 4,00%. Encontrado: C, 60,22; H, 7,37; N, 3,96%

Ejemplo 292: ácido {{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acéticoEtapa a) Formación de N-{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida

A una solución fría (0°C) H₂SO₄ (2,68 g, 27,3 mmol) en CH₃CN (91 mL) se agregó por goteo una solución de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-propanol (1,86 g, 9,1 mmol) en CH₃CN (9,1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1h luego a TA durante 23 h. El disolvente se evaporó al vacío y se agregó H₂O (20 mL). La mezcla se extrajo con Et₂O (2x 50mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2x 20 mL), una solución acuosa de NaOH (1N) (2x 20 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,00 g, 90%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,79 (s, 6H). HPLC (Condición A), Tr: 3,18 min (pureza de la HPLC: 97,2%).

Etapa b) Formación de 1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etilamina

A una solución N-{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida (2,0 g, 8,16 mmol) en etilenglicol (5 mL) se agregó KOH (3,66 g, 8,16 mmol) y la mezcla resultante se calentó durante 48 h a 170°C. Después de enfriarse hasta alcanzar TA, la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en Et₂O (30 mL) y se agregó una solución saturada de HCl en Et₂O (10 mL). El precipitado blanco se recogió, se lavó con Et₂O (3x 10 mL) y se secó al vacío. Este sólido luego se vertió en Et₂O (50 mL) y se agregó una solución acuosa 1N de NaOH (20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 20 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,2 g, 72%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60-7,46 (m, 4H), 1,53 (br s, 2H), 1,43 (s, 6H). HPLC (Condición A), Tr: 1,73 min (pureza de la HPLC: 94,0%).

Etapa c) Formación de N-{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (78%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,73-7,59 (m, 4H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,47-1,17 (m, 19H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 516,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,02 min (pureza de la HPLC: 98,2%).

Etapa d) Formación de etil {{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,92-4,75 (m, 2H), 4,31-4,18 (m, 1,3H), 3,65-3,52 (m, 0,7H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,48-1,00 (m, 19H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 614,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 616,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,64 min (pureza de la HPLC: 99,7%).

Etapa e) Formación de ácido {{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora (94%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,82-1,48 (m, 8H), 1,40-1,10 (m, 16H), 0,89 (t, J = 7,0Hz, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 586,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,21 min (pureza de la HPLC: 99,6%). Análisis calculado para C₃₂H₄₀F₃N₃O₄=0,2 H₂O: C, 65,00; H, 6,89; N, 7,11%. Encontrado: C, 64,64; H, 6,69; N, 6,84%

Ejemplo 293: ácido {{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético proporcionó el

compuesto del título como un polvo blanco (95%). M⁺(LC/MS(ESI)): 586,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,22 min (pureza de la HPLC: 99,9%). Análisis calculado para C₃₂H₄₀F₃N₃O₄.C₇H₁₇NO₅=1,5 H₂O: C, 57,84; H, 7,47; N, 6,92%. Encontrado: C, 57,79; H, 7,46; N, 6,88%

Ejemplo 294: ácido {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-amino}-(oxo)acético

5 *Etapa a) Formación de 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 277 (etapa a) pero utilizando 4-carboxibenaldehído y N-hidroxinonanimidamida proporcionó el compuesto del título como un sólido beige (34%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,1 (s, 1H), 8,29 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,03 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 2,81 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,46-1,21 (m, 10H), 0,87 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,16 min (pureza de la HPLC: 95,4%).

10 *Etapa b) Formación de N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y [2-(3-clorofenil)etil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (76%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23-7,00 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 2,95-2,68 (m, 6H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,41-1,20 (m, 10H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 426,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,35 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Etapa c) Formación de etil {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo) acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (59%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,05 (dd, J = 8,3 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 2H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,09-6,87 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,43-4,22 (m, 3H), 3,48-3,35 (m, 2H), 2,84-2,68 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,38-1,14 (m, 13H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 524,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 526,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,06 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Etapa d) Formación de ácido {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (79%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,34-7,09 (m, 4H), 4,72 (s, 1,2H), 4,57 (s, 0,8H), 3,67-3,49 (m, 2H), 3,03-2,76 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,51-1,24 (m, 10H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 496,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,48 min (pureza de la HPLC: 100%). Análisis calculado para C₂₇H₃₂ClN₃O₄=0,5 H₂O: C, 63,96; H, 6,56; N, 8,29%. Encontrado: C, 63,96; H, 6,59; N, 8,20%

30 Ejemplo 295: ácido {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}-(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (68%). M⁺(LC/MS(ESI)): 496,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,51 min (pureza de la HPLC: 99,4%). Análisis calculado para C₂₇H₃₂ClN₃O₄.C₇H₁₇NO₅=1,5 H₂O: C, 56,70; H, 7,28; N, 7,78%. Encontrado: C, 56,83; H, 7,48; N, 7,77%

Ejemplo 296: ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][4-(trifluorometil)encil]amino}-(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-N-[4-(trifluorometil)-encil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 223 (etapa b) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 4-(trifluorometil)encilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (49%). M⁺(LC/MS(ESI)): 446,4.

Etapa b) Formación de etil {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][4-(trifluorometil)-encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-N-[4-(trifluorometil)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (89%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,34-4,23 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,42-1,11 (m, 13H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 544,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 546,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,98 min (pureza de la HPLC: 98,5%).

Etapa c) Formación de ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][4-(trifluorometil)encil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][4-(trifluorometil)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite

incoloro (90%). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,16-8,04 (m, 2H), 7,71-7,38 (m, 6H), 4,66 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,52-1,25 (m, 10H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 516,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,45 min (pureza de la HPLC: 98,3%). Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$: C, 62,23; H, 5,88; N, 8,06%. Encontrado: C, 62,10; H, 6,04; N, 7,87%

5 Ejemplo 297: ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][4-(trifluorometil)encil]amino}-(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][4-(trifluorometil)encil]-amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (82%). M⁺(LC/MS(ESI)): 516,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,43 min (pureza de la HPLC: 98,6%). Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5 = 1,0 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,88; H, 6,76; N, 7,67%. Encontrado: C, 55,54; H, 6,79; N, 7,55%

Ejemplo 298: ácido {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[4-(trifluorometil)encil]amino}-(oxo)acético

Etap a) Formación de 4-(dodeciloxi)-1-naftaldehído

15 A una solución de 1-bromodecano (10,0 g, 40,12 mmol) y 4-hidroxi-1-naftaldehído (6,29 g, 36,5 mmol) en DMF anhidro (150 mL) se agregó NaOMe (2,38 g, 44,1 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar TA y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera (3x), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido naranja. La purificación mediante cromatografía (SiO_2 , c-Hex/EtOAc 9/1) proporcionó el producto del título como un polvo beige (11,12 g, 81%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,2 (s, 1H), 9,29 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,90 (d, 20 1H, J = 8,3 Hz), 7,69 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,01-1,79 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 16H), 0,87 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 6,61 min (pureza de la HPLC: 85,8%).

Etap a b) Formación de N-[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil]-N-[4-(trifluorometil)-encil]amina

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(dodeciloxi)-1-naftaldehído y 4-(trifluorometil)encilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (66%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76-7,41 (m, 6H), 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,19-4,11 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 16H), 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,41 min (pureza de la HPLC: 100%).

Etap a c) Formación de etil {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[4-(trifluorometil)-encil]amino}(oxo)acetato

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil]-N-[4-(trifluorometil)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (88%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,76 (m, 0,5H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,28 (m, 1,5H), 7,19 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 0,5H), 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 0,5H), 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 0,5H), 4,93 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,40-4,23 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 21H), 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 6,98 min (pureza de la HPLC: 96,6%).

35 *Etap a d) Formación de ácido {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[4-(trifluorometil)encil]amino}(oxo)acético*

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[4-(trifluorometil)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (67%). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,30-8,19 (m, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,61-7,26 (m, 6H), 7,21-7,09 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,55-1,21 (m, 16H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 570,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,44 min (pureza de la HPLC: 100%).

Ejemplo 299: ácido {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[4-(trifluorometil)encil]amino}-(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[4-(trifluorometil)encil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un sólido rosado (68%). M⁺(LC/MS(ESI)): 570,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,45 min (pureza de la HPLC: 99,7%). Análisis calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_4 \cdot \text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5 = 1,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 60,52; H, 7,62; N, 3,53%. Encontrado: C, 60,71; H, 7,50; N, 3,56%

Ejemplo 300: ácido [(4-bromobencil)(4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acético*Etapa a) Formación de N-(4-bromobencil)-N-(4-oct-1-inilbencil)amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-oct-1-inilbenzaldehído y 4-bromobencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (86%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30-7,19 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 4H), 0,93 (t, J = 6,8 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 384,4 HPLC (Condición A), Tr: 4,18 min (pureza de la HPLC: 97,6%).

Etapa b) Formación de etil [(4-bromobencil)(4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-(4-bromobencil)-N-(4-oct-1-inilbencil)amina proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (93%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,56-7,44 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,22-7,06 (m, 4H), 4,51-4,23 (m, 6H), 2,49-2,37 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 2H), 1,54-1,24 (m, 9H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 98,9 min (pureza de la HPLC: 95,2%).

Etapa c) Formación de ácido [(4-bromobencil)(4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil [(4-bromobencil)(4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (87%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,57-7,47 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,69-1,30 (m, 8H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 455,8. HPLC (Condición A), Tr: 5,28 min (pureza de la HPLC: 98,7%).

Ejemplo 301: ácido [(4-[(dodecilamino)carbonil]bencil)(2-hidroxi-1-feniletíl)amino](oxo)acético*Etapa a) Formación de N-dodecil-4-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]metil}benzamida*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando N-dodecil-4-formilbenzamida y 2-amino-2-feniletanol proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (83%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44-7,26 (m, 7H), 3,85-3,56 (m, 5H), 3,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,47-1,25 (m, 18H), 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H) M⁺(LC/MS(ESI)): 437,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 439,6 HPLC (Condición A), Tr: 4,26 min (pureza de la HPLC: 98,8%).

Etapa b) Formación de 4-[(2,3-dioxo-5-fenilmorfolin-4-il)metil]-N-dodecilbenzamida

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-dodecil-4-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]metil}benzamida proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (39%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 0,5H), 5,38 (s, 0,5H), 4,64-4,47 (m, 2H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,77 (s, 0,5H), 3,72 (s, 0,5H), 3,37 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H), 1,38-1,09 (m, 18H), 0,81 (t, J = 7,1 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 491,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 493,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,48 min (pureza de la HPLC: 98,8%).

Etapa c) Formación de ácido [(4-[(dodecilamino)carbonil]bencil)(2-hidroxi-1-feniletíl)amino](oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando 4-[(2,3-dioxo-5-fenilmorfolin-4-il)metil]-N-dodecilbenzamida proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,54 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,15-6,91 (m, 4H), 6,02 (br s, 1H), 5,30 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,56-4,20 (m, 3H), 3,63 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,26 (m, 2H), 1,51-1,35 (m, 2H), 1,32-0,97 (m, 18H), 0,70 (t, J = 6,9 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 509,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 511,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,47 min (pureza de la HPLC: 90,2%).

Ejemplo 302: ácido ((4-dec-1-inilbencil){1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-(4-dec-1-inilbencil)-N-{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-dec-1-inilbenzaldehído y 1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (79%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,74-7,57 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,73-1,22 (m, 18H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 430,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,69 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Etapa b) Formación de etil ((4-dec-1-inilbencil){1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-(4-dec-1-inilbencil)-N-{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (91%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51-7,25 (m, 6H), 4,90-4,71 (m, 2H), 4,33-4,17 (m, 1,5H), 3,66-3,46 (m, 0,5H), 2,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,77-1,54 (m, 8H), 1,53-1,18 (m, 13H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

HPLC (Condición A), Tr: 6,38 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Etapa c) Formación de ácido ((4-dec-1-inilbencil){1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil ((4-dec-1-inilbencil){1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,60-7,04 (m, 8H), 4,80 (s, 2H), 2,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,70-1,10 (m, 18H), 0,80 (t, J = 6,9 Hz, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 500,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,84 min (pureza de la HPLC: 99,8%). Análisis calculado para C₂₉H₃₄F₃NO₃: C, 69,44; H, 6,83; N, 2,79%. Encontrado: C, 69,55; H, 7,07; N, 2,77%

Ejemplo 303: ácido ((4-dec-1-inilbencil){1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando N-metil-D-glucamina y ácido ((4-dec-1-inilbencil){1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (80%). M⁻(LC/MS(ESI)): 500,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,89 min (pureza de la HPLC: 98,6%). Análisis calculado para C₂₉H₃₄F₃NO₃·C₇H₁₇NO₅=1,0 H₂O: C, 60,49; H, 7,47; N, 3,92%. Encontrado: C, 60,75; H, 7,76; N, 3,89%

15 Ejemplo 304: ácido oxo{{4-[(9Z)-tetradec-9-enoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}acético

Etapa a) Formación de etil oxo{{4-[(9Z)-tetradec-9-enoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino} acetato

20 A una solución fría (0°C) de etil{{4-aminobencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)acetato (140 mg, 0,37 mmol) en piridina anhidro (2 mL) se agregó cloruro de (9Z)-tetradec-9-enoilo (100 mg, 0,40 mmol) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 0°C. Se agregó una solución acuosa 5 N de HCl (10 mL) y la mezcla se extrajo con Et₂O (3x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo. Este producto bruto se purificó mediante SPE (columna de NH₂ de Isolute) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (191 mg, 88%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,20 (m, 3H), 5,36 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,42-4,30 (m, 4H), 2,37 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,03 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 15H), 0,90 (t, 3H, J = 6,9 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 587; M⁺(LC/MS(ESI)): 589. HPLC (Condición A), Tr: 7,24 min (pureza de la HPLC: 97,3%).

Etapa b) Formación de ácido oxo{{4-[(9Z)-tetradec-9-enoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{{4-[(9Z)-tetradec-9-enoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (84%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,36 (d, 1H, J = 8,18 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,67 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,67 Hz), 5,35 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,36 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,03 (m, 4H), 1,33 (m, 14H), 0,91 (m, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 559; M⁺(LC/MS(ESI)): 561. HPLC (Condición A), Tr: 6,25 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Ejemplo 305: ácido {{4-dec-1-inilbencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

35 *Etapa a) Formación de etil{{4-dec-1-inilbencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 1-decino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (58%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,35 (m, 4H), 2,42 (dt, 2H, J = 7,0, 1,5 Hz), 1,62 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,34 (m, 11H), 0,90 (t, 3H, J = 6,7 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 7,16 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

40 *Etapa b) Formación de ácido {{4-dec-1-inilbencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{4-dec-1-inilbencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (91%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (m, 3H), 7,34 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,28 (br s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 2,38 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 1,58 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,27 (br s, 8H), 0,87 (m, 3H) M⁻(LC/MS(ESI)): 472. HPLC (Condición A), Tr: 6,57 min (pureza de la HPLC: 98,5%).

Ejemplo 306: ácido oxo{{4-(trifluorometil)bencil}[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético

Etapa a) Formación de ácido 3-{{4-(trifluorometil)bencil]amino}metil}benzoico

50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando ácido 3-formilbenzoico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (72%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,20 (br s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,59 (m, 2H), 4,38 (m, 4H). M⁻(LC/MS(ESI)): 308; M⁺(LC/MS(ESI)): 310. HPLC (Condición A), Tr: 2,60 min (pureza de la HPLC: 78,7%).

Etapa b) Formación de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)-metil-benzoico

A una solución de clorhidrato de ácido 3-((4-(trifluorometil)bencil]amino)metil)benzoico (4,00 g, 11,6 mmol) y una solución acuosa 1N de NaOH (25 mL) en dioxano (25 mL) a 0°C se agregó el dicarbonato de di-terc-butilo (2,78 g, 12,7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Los disolventes se retiraron por evaporación. El residuo se diluyó con una solución acuosa 1N de HCl (35 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (DCM/MeOH 95/5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,05 g, 64%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,03 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,94 (br s, 1H), 7,59 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 4,50 (br s, 2H), 4,42 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H). M⁻(LC/MS(ESI)): 408 HPLC (Condición A), Tr: 5,41 min (pureza de la HPLC: 98,2%).

Etapa c) Formación de terc-butil 3-((dodecanimidoilamino)oxi)carbonil]bencil[4-(trifluorometil)bencil]carbamato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10 (etapa a) pero utilizando ácido 3-((terc-butoxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)metil)benzoico y N-hidroxidodecanimidamida proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,91 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 4,78 (br s, 2H), 4,48 (br s, 2H), 4,41 (br s, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,26 (br s, 16H), 0,88 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,34 min (pureza de la HPLC: 95,6%).

Etapa d) Formación de terc-butil 4-(trifluorometil)bencil[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]carbamato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa e) pero utilizando terc-butil 3-((dodecanimidoilamino)oxi)carbonil]bencil[4-(trifluorometil)bencil]carbamato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (54%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,04 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,95 (br s, 1H), 7,59 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 4,51 (br s, 2H), 4,44 (br s, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,80 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,43-1,27 (m, 16H), 0,88 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 8,35 min (pureza de la HPLC: 96,4%).

Etapa e) Formación de clorhidrato N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa f) pero utilizando terc-butil 4-(trifluorometil)bencil[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]carbamato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (90%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,31 (br s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,80 (m, 3H), 7,71 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,80 (m, 2H), 1,33 (m, 16H), 0,89 (t, 3H, J = 6,6 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 5,4 min (pureza de la HPLC: 99,7%).

Etapa f) Formación de etil oxo[[4-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (89%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (m, 1H), 7,98 (br s, 0,5H), 7,88 (br s, 0,5H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (d₃ 1H, J = 7,9 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,58 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,42-1,23 (m, 19H), 0,87 (t, 3H, J = 6,6 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 7,43 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Etapa g) Formación de ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo[[4-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (77%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (br s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,61-7,33 (m, 6H), 4,98 (m, 2H), 4,64 (br s, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,25 (br s, 16H), 0,87 (m, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 558; M⁺(LC/MS(ESI)): 560. HPLC (Condición A), Tr: 6,87 min (pureza de la HPLC: 99,3%). Análisis calculado para C₃₀H₃₆F₃N₃O₄=0,2 H₂O: C, 63,98; H, 6,51; N, 7,46%. Encontrado: C, 63,90; H, 6,59; N, 7,46%

Ejemplo 307: ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (98%). M⁻(LC/MS(ESI)): 558. HPLC (Condición A), Tr: 6,85 min (pureza de la HPLC: 99,2%). Análisis calculado para C₃₀H₃₆F₃N₃O₄.C₇H₁₇NO₅=1,5 H₂O: C, 56,84; H, 7,22; N, 7,17%. Encontrado: C, 56,88; H, 7,13; N, 7,10%

Ejemplo 308: ácido ((4-dodecibencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)oxoacético*Etapa a) Formación de etil((4-dodecibencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)-(oxo)-acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando etil((4-dodec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)(oxo)acetato en EtOAc proporcionó el compuesto del título como un aceite

incoloro (95%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,63 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1,3H, J = 8,1 Hz), 7,39 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 7,33 (d, 1,3H, J = 8,1 Hz), 7,15 (m, 4H), 4,54 (s, 1,3H), 4,48 (s, 0,7H), 4,41-4,30 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 21H), 0,89 (t, 3H, J = 6,7 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 7,24 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

Etapa b) Formación de ácido {(4-dodecibencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-dodecibencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 4H), 5,06 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 2,61 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,61 (m, 2H), 1,29 (m, 18H), 0,89 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 504. HPLC (Condición A), Tr: 6,64 min (pureza de la HPLC: 99,6%). Análisis calculado para C₂₉H₃₈F₃NO₃: C, 68,89; H, 7,57; N, 2,77%.
10 Encontrado: C, 68,72; H, 7,52; N, 2,66%

Ejemplo 309: ácido {(4-dodecibencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {(4-dodecibencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (94%). M⁻(LC/MS(ESI)): 504 HPLC (Condición A), Tr: 6,58 min (pureza de la HPLC: 99,9%). Análisis calculado para C₂₉H₃₈F₃NO₃.C₇H₁₇NO₅: C, 61,70; H, 7,91; N, 4,00%. Encontrado: C, 61,32; H, 7,97; N, 3,91%

Ejemplo 310: ácido {(2-butil-1-benzofuran-3-il)metil]amino}carbonil)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

- 20 *Etapa a) Formación de etil {[4-((2-butil-1-benzofuran-3-il)metil]amino)carbonil)-bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato*

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa d) pero utilizando ácido 4-({[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}metil)benzoico y clorhidrato de [(2-butil-1-benzofuran-3-il)metil]amina, HOBT y TEA en DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (33%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,35-7,18 (m, 7H), 6,05 (br s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,29 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 0,88 (m, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 593; M⁺(LC/MS(ESI)): 595. HPLC (Condición A), Tr: 6,38 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Etapa b) Formación de ácido {[4-((2-butil-1-benzofuran-3-il)metil]amino)carbonil)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-((2-butil-1-benzofuran-3-il)metil]amino)carbonil)bencil][4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (93%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,71-7,26 (m, 12H), 6,22 (br s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (br s, 3H), 4,55 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,10-1,27 (m, 4H), 0,95 (m, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 565; M⁺(LC/MS(ESI)): 567. HPLC (Condición A), Tr: 5,71 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Ejemplo 311: ácido {(4-[[4-(benciloxi)benzoil]amino]bencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

- 35 *Etapa a) Formación de etil{(4-[[4-(benciloxi)benzoil]amino] bencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo) acetato*

- 40 A una solución de ácido 4-(benciloxi)benzoico (180 mg, 0,79 mmol) en piridina anhidro (3 mL) a TA se agregó por goteo cloroformiato de isobutilo (0,100 mL, 0,79 mmol) bajo una atmósfera inerte. Después de 30 min, se agregó una solución de etil{(4-aminobencil)[4-trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato (100 mg, 0,26 mmol) en piridina anhidro (1 mL) por goteo y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 5N de HCl (11 mL) y se extrajo con Et₂O (2x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Et₂O/c-Hex 1/1 a Et₂O) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (125 mg, 79%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,86 (m, 2H), 7,77 (br s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,44-7,21, (m, 9H), 7,08 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,54-4,33 (m, 6H), 1,35 (m, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 589; M⁺(LC/MS(ESI)): 591. HPLC (Condición A), Tr: 6,04 min (pureza de la HPLC: 99,7%).
45

Etapa b) Formación de ácido {(4-[[4-(benciloxi)benzoil]amino]bencil)[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético

- 50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-[[4-(benciloxi)benzoil]amino]bencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido beige (48%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,96 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,69 (m, 4H), 7,55-7,33 (m, 8H), 7,25 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,22 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,54 (s, 2H). M⁻(LC/MS(ESI)): 561; M⁺(LC/MS(ESI)): 563. HPLC (Condición A), Tr: 5,35 min (pureza de la HPLC: 97,0%).

Ejemplo 312: ácido {(3,5-diclorobencil)[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de clorhidrato de (3,5-diclorobencil)(4-nitrobencil)amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 3,5-diclorobencilamina y 4-nitrobenzaldehído proporcionó el compuesto del título como un polvo amarillo (71%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,37 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,61 (br s, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,38 (s, 2H). M⁺(LC/MS(ESI)): 309; M⁺(LC/MS(ESI)): 311 HPLC (Condición A), Tr: 2,78 min (pureza de la HPLC: 93,0%).

Etapa b) Formación de etil [(3,5-diclorobencil)(4-nitrobencil)amino](oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de (3,5-diclorobencil)(4-nitrobencil)amina proporcionó el compuesto del título como un polvo amarillo (77%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,22 (m, 2H), 7,46-7,30 (m, 3H), 7,13 (br s, 1H), 7,06 (br s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,37 (m, 3H), 1,35 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 409. HPLC (Condición A), Tr: 5,57 min (pureza de la HPLC: 97,7%).

Etapa c) Formación de etil [(4-aminobencil)(3,5-diclorobencil)amino](oxo)acetato

Se agregó una suspensión de PtO₂ (250 mg) en EtOAc (5 mL) a una solución de etil [(3,5-diclorobencil)(4-nitrobencil)amino](oxo)acetato (2,00 g, 4,86 mmol) en EtOH/EtOAc (2/1, 90 mL) bajo H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y gel de sílice para eliminar el catalizador. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (c-Hex/EtOAc 2/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,21 g, 61%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,31-7,05 (m, 5H), 6,71 (m, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,25 (br s, 2H), 1,36 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 3,4 min (pureza de la HPLC: 94,1%).

Etapa d) Formación de etil[(3,5-diclorobencil)[4-(tridecanoilamino)-bencil]amino)-(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa d) pero utilizando etil [(4-aminobencil)(3,5-diclorobencil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (59%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,52 (m, 2H), 7,32-7,05 (m, 6H), 4,47-4,27 (m, 6H), 2,37 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 21H), 0,88 (t, 3H, J = 6,6 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 7,52 min (pureza de la HPLC: 99,0%).

Etapa e) Formación de ácido {(3,5-diclorobencil)[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(3,5-diclorobencil)[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (81%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,50 (br s, 2H), 7,30-7,06 (m, 6H), 4,91 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,25 (br s, 18H), 0,88 (br s, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 547; M⁺(LC/MS(ESI)): 549. HPLC (Condición A), Tr: 6,46 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

Ejemplo 313: ácido {(3,5-diclorobencil)[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {(3,5-diclorobencil)[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (88%). M⁺(LC/MS(ESI)): 547; M⁺(LC/MS(ESI)): 549. HPLC (Condición A), Tr: 6,48 min (pureza de la HPLC: 99,5%). Análisis calculado para C₂₉H₃₈Cl₂N₂O₄·C₇H₁₇NO₅=1,1 H₂O: C, 56,55; H, 7,54; N, 5,50%. Encontrado: C, 56,52; H, 7,50; N, 5,47%

Ejemplo 314: ácido {[4-[(4-octilfenil)etinil]bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino)-(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil {[4-[(4-octilfenil)etinil]bencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 1-etinil-4-octilbenceno bajo condiciones de microondas (300W, 120°C, 5 min) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (37%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,63 (m, 2H), 7,54-7,33 (m, 6H), 7,21 (m, 4H), 4,55 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,36 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,32 (m, 13H), 0,89 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,91 min (pureza de la HPLC: 97,2%).

Etapa b) Formación de ácido {[4-[(4-octilfenil)etinil]bencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-[(4-octilfenil)etinil]bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (89%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 5,04 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,27 (br s, 10H), 0,89 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 548. HPLC (Condición A), Tr: 7,53 min (pureza de la HPLC: 98,5%).

Ejemplo 315: ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-amino]acético*Etapa a) Formación de terc-butil 4-(trifluorometil)bencil[4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil] carbamato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa e) pero utilizando *terc*-butil 4-[[[dodecanoiloxi]amino](imino)metil]bencil[4-(trifluorometil)bencil]carbamato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (71%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,05 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,31 (m, 4H), 4,45 (m, 4H), 2,95 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,88 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,27 (br s, 16H), 0,88 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,93 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapa b) Formación de terc-butil 4-[[dodecanoiloxi]amino](imino)metil]bencil[4-(trifluorometil)bencil] carbamato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10 (etapa a) pero utilizando *terc*-butil 4-[(hidroxiamino)(imino)metil]bencil[4-(trifluorometil)bencil]carbamato y ácido dodecanoico proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,68 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,27 (m, 4H), 5,08 (br s, 2H), 4,42 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,27 (br s, 16H), 0,88 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,06 min (pureza de la HPLC: 86,0%).

Etapa c) Formación de terc-butil 4-[(hidroxiamino)(imino)metil]bencil[4-(trifluorometil)bencil] carbamato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa a) pero utilizando *terc*-butil 4-cianobencil[4-(trifluorometil)bencil]carbamato proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (88%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (m, 4H), 7,28 (m, 4H), 5,05 (br s, 3H), 4,43 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). M⁺(LC/MS(ESI)): 422; M⁺(LC/MS(ESI)): 424. HPLC (Condición A), Tr: 3,67 min (pureza de la HPLC: 96,1%).

Etapa d) Formación de terc-butil 4-cianobencil[4-(trifluorometil)bencil] carbamato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de 4-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]benzoniitrilo y DIEA proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (92%); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (m, 4H), 7,30 (m, 4H), 4,44 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). M⁺(LC/MS(ESI)): 389. HPLC (Condición A), Tr: 6,02 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Etapa e) Formación de clorhidrato de 4-([4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]benzoniitrilo

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-cianobenzaldehído proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (83%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,01 (br s, 2H), 7,92 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,80 (s, 4H), 7,77 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,28 (s, 4H). HPLC (Condición A), Tr: 2,59 min (pureza de la HPLC: 98,3%).

Etapa f) Formación de clorhidrato de N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa f) pero utilizando *terc*-butil 4-(trifluorometil)bencil[4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]carbamato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (94%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,64 (br s, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,76 (m, 6H), 4,30 (br s, 4H), 2,99 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,23 (br s, 16H), 0,84 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 5,35 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapa g) Formación de etil oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]amino] acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (96%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 4,57 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,43-1,27 (m, 19H), 0,89 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 7,36 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapa h) Formación de ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]amino]acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (90%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 5,04 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,50-1,15 (m, 16H), 0,88 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 558. HPLC (Condición A), Tr: 6,85 min (pureza de la HPLC: 99,9%). Análisis calculado para C₃₀H₃₆F₃N₃O₄·0,2 H₂O: C, 63,98; H, 6,51; N, 7,46%. Encontrado: C, 63,93; H, 6,56; N, 7,44%

Ejemplo 316: ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]amino]acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]amino]acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (79%). M⁺(LC/MS(ESI)): 558. HPLC (Condición A), Tr: 6,85 min (pureza

de la HPLC: 99,9%). Análisis calculado para $C_{30}H_{36}F_3N_3O_4 \cdot C_7H_{17}NO_5 = 0,8 H_2O$: C, 57,77; H, 7,15; N, 7,28%. Encontrado: C, 57,76; H, 7,16; N, 7,29%

Ejemplo 317: ácido $\{4-[2-(4\text{-octilfenil})\text{etil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando ácido $\{4-[4-(4\text{-octilfenil})\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$ en EtOAc proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (54%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,61 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,13 (m, 8H), 5,42 (br s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 2,89 (br s, 4H), 2,57 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,27 (br s, 10H), 0,89 (m, 3H). $M^-(\text{LC/MS}(\text{ESI}))$: 552; $M^+(\text{LC/MS}(\text{ESI}))$: 554. HPLC (Condición A), Tr: 7,13 min (pureza de la HPLC: 98,5%).

Ejemplo 318: ácido $\{4-[4-(\text{heptiloxi})\text{fenil}]\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{-amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 10 *Etapa a) Formación de etil $\{4-[4-(\text{heptiloxi})\text{fenil}]\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{-bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acetato}$*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 1-etnil-4-(heptiloxi)benceno bajo condiciones de microondas (300W, 120°C, 10 min) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (43%). HPLC (Condición A), Tr: 7,57 min (pureza de la HPLC: 94,2%).

Etapa b) Formación de ácido $\{4-[4-(\text{heptiloxi})\text{fenil}]\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{-amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil $\{4-[4-(\text{heptiloxi})\text{fenil}]\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acetato}$ proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (90%). $M^-(\text{LC/MS}(\text{ESI}))$: 550. HPLC (Condición A), Tr: 6,71 min (pureza de la HPLC: 94,6%).

Ejemplo 319: ácido $\{4-[4-(\text{butilfenil})\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

Etapa a) Formación de etil $\{4-[4-(\text{butilfenil})\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{-amino}\}(\text{oxo})\text{acetato}$

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 1-butil-4-etnilbenceno bajo condiciones de microondas (300W, 120°C, 10 min) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (50%). HPLC (Condición A), Tr: 7,24 min (pureza de la HPLC: 96,8%).

Etapa b) Formación de ácido $\{4-[4-(\text{butilfenil})\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{-amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil $\{4-[4-(\text{butilfenil})\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acetato}$ proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (92%). $M^-(\text{LC/MS}(\text{ESI}))$: 492. HPLC (Condición A), Tr: 6,25 min (pureza de la HPLC: 96,2%).

Ejemplo 320: ácido $\{4-[4-(\text{hexilfenil})\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{amino}\}(\text{oxo})\text{acético}$

Etapa a) Formación de 4-[4-(4-hexilfenil)etnil]benzaldehído

- 30 Se agitó una mezcla de 4-bromobenzaldehído (5,00 g, 27,0 mmol), 1-etnil-4-hexilbenceno (6,29 g, 33,4 mmol), Et_3N (4,70 mL, 33,4 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (950 mg, 1,35 mmol) y trifenilfosfina (180 mg, 0,68 mmol) en THF anhidro (100 mL) a TA durante 30 min bajo una atmósfera inerte. Luego se agregó bromuro de cobre(I) (82 mg, 0,43 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. El disolvente se retiró por evaporación. El residuo se disolvió en Et_2O (100 mL), se lavó con agua (50 mL), se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido marrón resultante se trituró en hexano (25 mL), se retiró por filtración y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (7,73 g, 91%). HPLC (Condición A), Tr: 5,88 min (pureza de la HPLC: 91,9%).

Etapa b) Formación de clorhidrato de N-{4-[4-(4-hexilfenil)etnil]bencil}-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(trifluorometil)bencilamina y 4-[4-(4-hexilfenil)etnil]benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un sólido beige (68%). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9,74 (br s, 2H), 7,83 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,59 (m, 4H), 7,46 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,28 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,59 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,56 (m, 2H), 1,27 (br s, 6H), 0,84 (t, 3H, J = 6,7 Hz). $M^-(\text{LC/MS}(\text{ESI}))$: 450. HPLC (Condición A), Tr: 4,87 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Etapa c) Formación de etil $\{4-[4-(\text{hexilfenil})\text{etnil}]\text{bencil}\}[4-(\text{trifluorometil})\text{bencil}]\text{-amino}\}(\text{oxo})\text{acetato}$

- 45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de N-{4-[4-(4-hexilfenil)etnil]bencil}-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (96%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,63 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 4,55 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,37 (m, 4H), 2,63 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,62 (m, 2H), 1,35 (m, 9H), 0,89 (t, 3H, J = 6,7 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 6,50 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

Etapa d) Formación de ácido {{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido gomoso amarillo claro (90%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,64 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,12 (br s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 2,63 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 1,63 (m, 2H), 1,32 (m, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 520. HPLC (Condición A), Tr: 5,94 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Ejemplo 321: ácido {{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (94%). M⁺(LC/MS(ESI)): 520. HPLC (Condición A), Tr: 5,94 min (pureza de la HPLC: 99,6%). Análisis calculado para C₃₁H₃₀F₃NO₃·C₇H₁₇NO₅=1,3 H₂O: C, 61,66; H, 6,75; N, 3,78%. Encontrado: C, 61,63; H, 6,63; N, 3,70%

Ejemplo 322: ácido oxo{{4-[(4-(pentiloxi)fenil]etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}acético

Etapa a) Formación de etil oxo{{4-[(4-(pentiloxi)fenil]etnil]bencil}[4-(trifluoro-metil)bencil]amino}acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 1-etnil-4-(pentiloxi)benceno bajo condiciones de microondas (300W, 120°C, 10 min) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (33%). HPLC (Condición A), Tr: 6,80 min (pureza de la HPLC: 74,0%).

Etapa b) Formación de ácido oxo{{4-[(4-(pentiloxi)fenil]etnil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{{4-[(4-(pentiloxi)fenil]etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (79%). M⁺(LC/MS(ESI)): 522. HPLC (Condición A), Tr: 6,68 min (pureza de la HPLC: 74,9%).

Ejemplo 323: ácido oxo{{4-[(4-propilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}acético*Etapa a) Formación de etil oxo{{4-[(4-propilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 1-etnil-4-propilbenceno bajo condiciones de microondas (300W, 120°C, 10 min) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (45%). HPLC (Condición A), Tr: 6,65 min (pureza de la HPLC: 97,5%).

Etapa b) Formación de ácido oxo{{4-[(4-propilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{{4-[(4-propilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (80%). M⁺(LC/MS(ESI)): 478. HPLC (Condición A), Tr: 6,44 min (pureza de la HPLC: 96,9%).

Ejemplo 324: ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino](oxo)acético*Etapa a) Formación de 4-dodec-1-inilo benzaldehído*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 275 (etapa a) pero utilizando 1-dodecino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (77%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,97 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,43 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 12H), 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 5,92 min (pureza de la HPLC: 89,4%).

Etapa b) Formación de clorhidrato de N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-(4-dodec-1-inilbencil)amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando [2-(3-clorofenil)etil]amina y 4-dodec-1-inilbenzaldehído proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (50%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,27 (br s, 1H), 7,51-7,24 (m, 8H), 4,15 (br s, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 16H), 0,85 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 411. HPLC (Condición A), Tr: 5,30 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapa c) Formación de etil [[2-(3-clorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino](oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de N-[2-(3-clorofenil)etil]-N-(4-dodec-1-inilbencil)amina proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (80%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,37-6,93(m, 8H), 4,30 (m, 2H), 4,43-4,07 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,53-1,30 (m, 16H), 0,87 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 511. HPLC (Condición A), Tr: 7,04 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Etapa d) Formación de ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino](oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil [[2-(3-clorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (87%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,39-7,22 (m, 6H), 7,11 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,32 (br s, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,54-1,23 (m, 16H), 0,88 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 480. HPLC (Condición A), Tr: 6,44 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Ejemplo 325: ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino](oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido [[2-(3-clorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino](oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (90%). M⁺(LC/MS(ESI)): 481. HPLC (Condición A), Tr: 6,33 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Ejemplo 326: {(4-oct-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil{(4-oct-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato*

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 1-octino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (9%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 2,42 (dt, 2H, J = 6,9, 1,4 Hz), 1,62 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,34 (m, 7H), 0,92 (t, 3H, J = 6,7 Hz) M⁺(LC/MS(ESI)): 474. HPLC (Condición A), Tr: 6,10 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Etapa b) Formación de ácido {(4-oct-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-oct-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (92%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,63 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 6,11 (br s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 2,42 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 444. HPLC (Condición A), Tr: 5,43 min (pureza de la HPLC: 94,8%).

Ejemplo 327: ácido {[4-(11-hidroxiundec-1-inil)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil {[4-(11-hidroxiundec-1-inil)bencil][4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo) acetato*

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 10-undecin-1-ol proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (30%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,65 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,42 (dt, 2H, J = 7,0, 1,4 Hz), 1,64-1,30 (m, 17H). M⁺(LC/MS(ESI)): 532. HPLC (Condición A), Tr: 5,61 min (pureza de la HPLC: 98,2%).

Etapa b) Formación de ácido {[4-(11-hidroxiundec-1-inil)bencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-(11-hidroxiundec-1-inil)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (86%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,42 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,64-1,24 (m, 14H). M⁺(LC/MS(ESI)): 502; M⁺(LC/MS(ESI)): 504. HPLC (Condición A), Tr: 4,93 min (pureza de la HPLC: 91,7%).

Ejemplo 328: ácido {[4-(11-metoxi-11-oxoundec-1-inil)bencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de metil 11-[4-({[etoxi(oxo)acetil][4-(trifluorometil)bencil]amino}-)metil]fenil]undec-10-inoato*

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando metil 10-undecinoato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (20%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,36 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,42 (dt, 2H, J = 6,9, 1,4 Hz), 2,32 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,63 (m, 4H), 1,47-1,24 (m, 11H). M⁺(LC/MS(ESI)): 558; M⁺(LC/MS(ESI)): 560. HPLC (Condición A), Tr: 5,98 min (pureza de la HPLC: 97,3%).

Etapa b) Formación de ácido {[4-(11-metoxi-11-oxoundec-1-inil)bencil][4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando metil 11-[4-({[etoxi(oxo)acetil] [4-(trifluorometil)bencil]amino}metil]fenil]undec-10-inoato y aplacamiento después de un minuto proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (61%). M⁺(LC/MS(ESI)): 530. HPLC (Condición A), Tr: 5,35 min (pureza de la HPLC: 83,6%).

Ejemplo 329: ácido 11-[4-((carboxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)-metil]fenil]undec-10-inoico

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando metil 11-[4-((etoxi(oxo)acetil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]fenil]undec-10-inoato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (84%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,60 (br s, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,14 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,39 (m, 4H), 1,64-1,24 (m, 12H). M⁺(LC/MS(ESI)): 516. HPLC (Condición A), Tr: 4,78 min (pureza de la HPLC: 95,7%).

Ejemplo 330: ácido {{4-[[4-(benciloxi)fenil]etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

Etapas a) Formación de etil{{4-[[4-(benciloxi)fenil]etil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 1-(benciloxi)-4-etinilbenceno bajo condiciones de microondas (300W, 120°C, 10 min) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (28%). HPLC (Condición A), Tr: 6,36 min (pureza de la HPLC: 95,9%).

Etapas b) Formación de ácido {{4-[[4-(benciloxi)fenil]etil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{4-[[4-(benciloxi)fenil]etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (86%). M⁺(LC/MS(ESI)): 542. HPLC (Condición A), Tr: 6,21 min (pureza de la HPLC: 96,5%).

Ejemplo 331: ácido {{4-[[2-[4-(heptiloxi)fenil]etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando ácido {{4-[[4-(heptiloxi)fenil]etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético en EtOAc proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (54%). M⁺(LC/MS(ESI)): 554. HPLC (Condición A), Tr: 5,95 min (pureza de la HPLC: 95,1%).

Ejemplo 332: ácido {{4-[[2-(4-butilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando ácido {{4-[[4-(4-butilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético en EtOAc proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (38%). M⁺(LC/MS(ESI)): 496. HPLC (Condición A), Tr: 5,62 min (pureza de la HPLC: 95,5%).

Ejemplo 333: ácido {{4-[[2-(4-hexilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

Etapas a) Formación de etil {{4-[[2-(4-hexilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando etil {{4-[[4-(4-hexilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato en EtOAc proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (94%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,64 (d, 0,8H, J = 8,1 Hz), 7,60 (d, 1,2H, J = 8,1 Hz), 7,39 (d, 0,8H, J = 8,1 Hz), 7,33 (d, 1,2H, J = 8,1 Hz), 7,18 (m, 4H), 7,11 (s, 4H), 4,54 (s, 1,2H), 4,49 (s, 0,8H), 4,42-4,30 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,59 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 1,61 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 9H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 552; M⁺(LC/MS(ESI)): 554. HPLC (Condición A), Tr: 6,46 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

Etapas b) Formación de ácido {{4-[[2-(4-hexilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{4-[[2-(4-hexilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,63 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,11 (s, 4H), 5,03 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,59 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 1,61 (m, 2H), 1,32 (m, 6H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 524; M⁺(LC/MS(ESI)): 526. HPLC (Condición A), Tr: 5,95 min (pureza de la HPLC: 99,5%). Análisis calculado para C₃₁H₃₄F₃NO₃·0,2 H₂O: C, 70,36; H, 6,55; N, 2,65%. Encontrado: C, 70,32; H, 6,56; N, 2,57%

Ejemplo 334: ácido {{4-[[2-(4-hexilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {{4-[[2-(4-hexilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (92%). M⁺(LC/MS(ESI)): 524; M⁺(LC/MS(ESI)): 526. HPLC (Condición A), Tr: 5,90 min (pureza de la HPLC: 99,5%). Análisis calculado para C₃₁H₃₄F₃NO₃·C₇H₁₇NO₅·0,4 H₂O: C, 62,69; H, 7,17; N, 3,85%. Encontrado: C, 62,63; H, 7,25; N, 3,83%

Ejemplo 335: ácido oxo{{4-[[2-[4-(pentiloxi)fenil]etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando ácido oxo{{4-[[4-(pentiloxi)fenil]etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético en EtOAc proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (49%). M⁺(LC/MS(ESI)): 526. HPLC (Condición A), Tr: 5,62 min (pureza de la HPLC: 74,1%).

Ejemplo 336: ácido oxo{{4-[2-(4-propilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando ácido oxo{{4-[(4-propilfenil)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético en EtOAc proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (51%). M⁻(LC/MS(ESI)): 482. HPLC (Condición A), Tr: 5,43 min (pureza de la HPLC: 89,2%).

Ejemplo 337: ácido 11-[4-((carboxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)-metil]-fenilundecanoico

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando ácido 11-[4-((carboxicarbonil)[4-(trifluorometil)bencil]amino)metil]fenilundec-10-inoico en EtOAc proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (20%). M⁻(LC/MS(ESI)): 520. HPLC (Condición A), Tr: 5,03 min (pureza de la HPLC: 96,1%).

Ejemplo 338: ácido {{4-[11-hidroxiundecil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)acético

- 10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa c) pero utilizando ácido {{4-[11-hidroxiundec-1-inil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (45%). M⁻(LC/MS(ESI)): 506; M⁺(LC/MS(ESI)): 508. HPLC (Condición A), Tr: 5,19 min (pureza de la HPLC: 86,3%).

Ejemplo 339: ácido {{4-dodec-1-inilbencil}[4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acético

- 15 *Etapa a) Formación de N-(4-dodec-1-inilbencil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(trifluorometil)anilina y 4-dodec-1-inilbenzaldehído proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (42%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,40-7,23 (m, 8H), 4,35 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,62-1,27 (m, 16H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 7,0 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

- 20 *Etapa b) Formación de etil{{4-dodec-1-inilbencil}[4-(trifluorometil)fenil]amino}-(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-(4-dodec-1-inilbencil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (81%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,04 (q, 2H, J = 7,14 Hz), 2,39 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,26 (m, 12H), 0,99 (m, 3H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 516. HPLC (Condición A), Tr: 6,81 min (pureza de la HPLC: 91,8%).

- 25

Etapa c) Formación de ácido {{4-dodec-1-inilbencil}[4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{4-dodec-1-inilbencil}[4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,59 (d, 2H, J = 8,31 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,28 Hz), 7,09 (m, 4H), 5,03 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,27 (br s, 12H), 0,87 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 6,22 min (pureza de la HPLC: 97,1%).

- 30

Ejemplo 340: ácido {{4-dodec-1-inil]bencil}[4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {{4-dodec-1-inilbencil}[4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (99%). HPLC (Condición A), Tr: 6,07 min (pureza de la HPLC: 96,7%).

Ejemplo 341: ácido oxo([4-(trifluorometil)bencil][4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etil]bencil]amino)acético*Etapa a) Formación de terc-butil 4-{3-[(dodecanimidoilamino)oxi]-3-oxopropil}bencilcarbamato*

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10 (etapa a) pero utilizando ácido 3-(4-[[terc-butoxicarbonil]amino]metil]fenil)propanoico proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,21 (s, 4H), 5,03-4,58 (m, 3H), 4,27 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,01 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,75 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,23 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 1,57 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (br s, 16H), 0,89 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 474; M⁺(LC/MS(ESI)): 476. HPLC (Condición A), Tr: 5,29 min (pureza de la HPLC: 99,0%).

Etapa b) Formación de terc-butil 4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-bencil-carbamato

- 45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa e) pero utilizando terc-butil 4-{3-[(dodecanimidoilamino)oxi]-3-oxopropil}bencilcarbamato proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (71%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,22 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,80 (br s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,70 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (m, 16H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). HPLC (Condición A), Tr: 6,07 min (pureza de la HPLC: 98,0%).

Etapa c) Formación de 4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencilamina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa f) pero utilizando *terc*-butil 4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencilcarbamato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (82%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 3,85 (s, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,70 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,97 (br s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,30 (m, 16H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 358. HPLC (Condición A), Tr: 4,17 min (pureza de la HPLC: 98,0%).

Etapa d) Formación de N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencilamina y 4-(trifluorometil)benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (68%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,70 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,72 (m, 2H), 1,29 (m, 16H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 516. HPLC (Condición A), Tr: 4,83 min (pureza de la HPLC: 93,5%).

Etapa e) Formación de etil oxo([4-(trifluorometil)bencil]{4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}amino)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (67%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,17 (m, 4H), 4,52 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,15 (br s, 4H), 2,71 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 19H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 614; M⁺(LC/MS(ESI)): 616. HPLC (Condición A), Tr: 6,37 min (pureza de la HPLC: 97,3%).

Etapa f) Formación de ácido oxo([4-(trifluorometil)bencil]{4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}amino)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo([4-(trifluorometil)bencil] {4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}amino)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (92%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,61 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 5,03 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,14 (br s, 4H), 2,70 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,32 (m, 16H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 586. HPLC (Condición A), Tr: 5,87 min (pureza de la HPLC: 99,9%). Análisis calculado para C₃₂H₄₀F₃N₃O₄·0,5 H₂O: C, 64,41; H, 6,93; N, 7,04%. Encontrado: C, 64,31; H, 6,93; N, 6,97%.

Ejemplo 342: ácido oxo([4-(trifluorometil)bencil]{4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}amino)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)-glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido oxo([4-(trifluorometil)bencil]{4-[2-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}amino)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (97%). M⁻(LC/MS(ESI)): 586; M⁺(LC/MS(ESI)): 588. HPLC (Condición A), Tr: 5,88 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

Ejemplo 343: ácido {[4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil]{4-(trifluorometil)-bencil}amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de terc-butil 4-[3-[(nonanimidoilamino)oxi]-3-oxopropil]-bencil-carbamato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 10 (etapa a) pero utilizando ácido 3-(4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]metil]fenil)propanoico proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,21 (s, 4H), 5,00-4,50 (m, 3H), 4,27 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,73 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,19 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,56 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (br s, 10H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 432; M⁺(LC/MS(ESI)): 434. HPLC (Condición A), Tr: 4,70 min (pureza de la HPLC: 97,8%).

Etapa b) Formación de terc-butil 4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencilcarbamato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa e) pero utilizando *terc*-butil 4-[3-[(nonanimidoilamino)oxi]-3-oxopropil]bencilcarbamato proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (76%).

Etapa c) Formación de 4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencilamina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 23 (etapa f) pero utilizando 4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencilamina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 3,84 (s, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,70 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,78 (br s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,30 (m, 10H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 316. HPLC (Condición A), Tr: 3,51 min (pureza de la HPLC: 98,0%).

Etapa d) Formación de N-{4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}-N-[4-(trifluoro-metil)bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencilamina y 4-(trifluorometil)benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (65%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 3,86 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,70 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,28 (m, 10H), 0,88 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 474. HPLC (Condición A), Tr: 4,31 min (pureza de la HPLC: 97,9%).

Etapa e) Formación de etil {{4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}[4-(trifluoro-metil)bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-{4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (74%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,61 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17 (m, 4H), 4,52 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,71 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 13H), 0,87 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 572; M⁺(LC/MS(ESI)): 574. HPLC (Condición A), Tr: 5,92 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

Etapa f) Formación de ácido {{4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (91%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,64 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 5,04 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,73 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,75 (m, 2H), 1,31 (m, 10H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 544; M⁺(LC/MS(ESI)): 546 HPLC (Condición A), Tr: 5,38 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

Ejemplo 344: ácido {{4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {{4-[2-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un sólido gomoso blanco (96%). M⁺(LC/MS(ESI)): 544; M⁺(LC/MS(ESI)): 546. HPLC (Condición A), Tr: 5,37 min (pureza de la HPLC: 99,0%).

Ejemplo 345: ácido {{4-[(4-octilbenzoil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de etil {{4-[(4-octilbenzoil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 311 (etapa a) pero utilizando ácido 4-octilbenzoico proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (93%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,81 (m, 3H), 7,63 (m, 4H), 7,42-7,21 (m, 6H), 4,54 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,37 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,28 (m, 13H), 0,89 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 595; M⁺(LC/MS(ESI)): 597. HPLC (Condición A), Tr: 7,19 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

Etapa b) Formación de ácido {{4-[(4-octilbenzoil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{4-[(4-octilbenzoil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (93%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,39-7,23 (m, 6H), 5,13 (br s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (br s, 10H), 0,89 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 567; M⁺(LC/MS(ESI)): 569. HPLC (Condición A), Tr: 6,64 min (pureza de la HPLC: 99,5%). Análisis calculado para C₃₂H₃₅F₃N₂O₄: C, 67,59; H, 6,20; N, 4,93%. Encontrado: C, 67,32; H, 6,21; N, 4,86%

Ejemplo 346: ácido {{4-[(4-octilbenzoil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {{4-[(4-octilbenzoil)amino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (92%). M⁺(LC/MS(ESI)): 567; M⁺(LC/MS(ESI)): 569. HPLC (Condición A), Tr: 6,68 min (pureza de la HPLC: 99,4%). Análisis calculado para C₃₂H₃₅F₃N₂O₄.C₇H₁₇NO₅=0,6 H₂O: C, 60,47; H, 6,92; N, 5,42%. Encontrado: C, 60,48; H, 7,11; N, 5,41%

Ejemplo 347: ácido oxo{{(1-tridecanoil)piperidin-4-il}metil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}acético*Etapa a) Formación de clorhidrato de terc-butil 4-(2-[(4-trifluorometil)bencil]amino)metil)piperidina-1-carboxilato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando terc-butil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato y 4-(trifluorometil)benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un

sólido blanco (65%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,16 (br s, 1H), 7,84 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,25 (br s, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (br s, 2H), 1,89 (br s, 1H), 1,72 (br s, 2H), 1,39 (br s, 9H), 1,05 (m, 2H).

Etapa b) Formación de terc-butil 4-(2-{etoxi(oxo)acetil}[4-(trifluorometil)bencil]amino)-metil]piperidina-1-carboxilato.

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de *terc*-butil 4-(2-[[4-trifluorometilbencil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (94%). M⁻(LC/MS(ESI)): 471. HPLC, TA: 5,78 min (pureza de la HPLC: 99,9%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,45-4,20 (m, 2H), 4,19-4,00 (m, 2H), 3,19 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,12 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 2,63 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,48-0,95 (m, 14H).

10 *Etapa c) Formación de clorhidrato de etil oxo-{{(2-piperidin-4-ilmetil)[4-(trifluorometilbencil]amino)-acetato.*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación de Ejemplo 23 (etapa f) pero utilizando *terc*-butil 4-(2-{etoxi(oxo)acetil}[4-(trifluorometil)bencil]amino)-metil]piperidina-1-carboxilato proporcionó el compuesto del título como un sólido gomoso incoloro (99%). HPLC, TA: 3,12 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

Etapa d) Formación de etil oxo-{{(1-tridecanoilpiperidin-4-il)metil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}acetato.

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa d) pero utilizando clorhidrato de etil oxo-{{(2-piperidin-4-ilmetil)[4-(trifluorometilbencil]amino}acetato, ácido tridecanoico, HOBT y TEA en DCM proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (66%). M⁻(LC/MS(ESI)): 567; M⁺(LC/MS(ESI)): 569. HPLC (Condición A), Tr: 7,24 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

20 *Etapa e) Formación de ácido oxo-{{(1-tridecanoilpiperidin-4-il)metil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo-{{(1-tridecanoilpiperidin-4-il)metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido gomoso naranja (58%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,75 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,35 (br t, 1H), 3,83 (br d, 1H), 3,20-2,80 (m, 3H), 2,41 (br q, 1H), 2,24 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,90 (br s, 1H), 1,65-1,35 (m, 4H), 1,23 (br s, 18H), 1,15-0,70 (m, 5H). M⁻(LC/MS(ESI)): 539. HPLC (Condición A), Tr: 6,68 min (pureza de la HPLC: 98,3%).

25 *Etapa a) Formación de etil {{{1-(4-octilbenzoil)piperidin-4-il]metil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa d) pero utilizando clorhidrato de etil oxo-{{(2-piperidin-4-ilmetil)[4-(trifluorometilbencil]amino}acetato, ácido 4-n-octilbenzoico, HOBT y TEA en DCM proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (84%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,63 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,32-7,17 (m, 4H), 4,70 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,40 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,20 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,4-3,1 (m, 2H), 2,85 (br s, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,95 (br s, 1H), 1,6 (m, 4H), 1,47-1,1 (m, 17H), 0,88 (m, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 587. HPLC (Condición A), Tr: 6,26 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

30 *Etapa b) Formación de ácido {{{1-(4-octilbenzoil)piperidin-4-il]metil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {{{1-(4-octilbenzoil)piperidin-4-il]metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (67%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,61 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,80 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,25 (br s, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,60 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,15-1,45 (m, 4H), 1,28 (m, 13H), 0,88 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 559; M⁺(LC/MS(ESI)): 561. HPLC (Condición A), Tr: 5,68 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

Ejemplo 349: ácido {{{1-(4-octilbenzoil)piperidin-4-il]metil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {{{1-(4-octilbenzoil)piperidin-4-il]metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y N-metil-D-glucamina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (90%). M⁻(LC/MS(ESI)): 559; M⁺(LC/MS(ESI)): 561. HPLC (Condición A), Tr: 5,56 min (pureza de la HPLC: 97,1%). Análisis calculado para C₃₁H₃₉F₃N₂O₄.C₇H₁₇NO₅=3,5 H₂O: C, 55,73; H, 7,75; N, 5,13%. Encontrado: C, 55,68; H, 7,56; N, 5,17%

Ejemplo 350: ácido {{{(3-dec-1-inil-1-benzofuran-5-il)metil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de 3-bromo-1-benzofuran-5-carbaldehído

50 A una solución de 2,3-dibromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carbaldehído (10 g) en etanol seco (25 mL) se agregó una solución de KOH en etanol seco (14 mL) y se sometió a reflujo 70°C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió, se

diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (Éter de pet/EtOAc 99,5/0,5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (3,3 g, 45%).

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,12 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

Etapa b) Formación de clorhidrato de N-[(3-bromo-1-benzofuran-5-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)-bencil]amina

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 3-bromo-1-benzofuran-5-carbaldehído proporcionó el compuesto del título como un sólido beige (77%). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,00 (br s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,81-7,64 (m, 7H), 4,32 (s, 2H), 4,26 (s, 2H). M^+ (LC/MS(ESI)): 386,1. HPLC (Condición A), Tr: 3,11 min (pureza de la HPLC: 96,4%).

Etapa c) Formación de etil{[(3-bromo-1-benzofuran-5-il)metil] [4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de N-[(3-bromo-1-benzofuran-5-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (84%). ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,71 (s, 0,5H), 7,69 (s, 0,5H), 7,65 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,50 (d, 0,5H, J = 8,4 Hz), 7,48 (d, 0,5H, J = 8,5 Hz), 7,41-7,25 (m, 4H), 4,64 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,40 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 4,35 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 1,38 (t, 1,5H, J = 7,2 Hz), 1,33 (t, 1,5H, J = 7,2 Hz). M^+ (LC/MS(ESI)): 484,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,95 min (pureza de la HPLC: 99,0%).

Etapa d) Formación de etil{[(3-dec-1-inil-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando etil{[(3-bromo-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato y 1-decino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (40%). ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,78 (s, 0,5H), 7,76 (s, 0,5H), 7,65 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,52-7,33 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,39 (q, 1H, J = 7,2

25 Hz), 4,34 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 2,49 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 11H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M^+ (LC/MS(ESI)): 540,5; M^+ (LC/MS(ESI)): 542,7. HPLC (Condición A), Tr: 6,07 min (pureza de la HPLC: 98,0%).

Etapa e) Formación de ácido {[(3-dec-1-inil-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[(3-dec-1-inil-1-benzofuran-5-il)metil] [4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (91%). ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,78 (s, 0,5H), 7,77 (s, 0,5H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,49 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,67 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,30 (m, 8H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M^+ (LC/MS(ESI)): 512,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,54 min (pureza de la HPLC: 92,4%).

Ejemplo 351: ácido {[(3-dodec-1-inil-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de etil{[(3-dodec-1-inil-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando etil {[(3-bromo-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato y 1-dodecino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (34%). HPLC (Condición A), Tr: 6,39 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

Etapa b) Formación de ácido {[(3-dodec-1-inil-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[(3-dodec-1-inil-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (86%). M^+ (LC/MS(ESI)): 540,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,91 min (pureza de la HPLC: 96,3%).

Ejemplo 352: ácido oxo{[(3-[(4-propilfenil)etinil]-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluoro-metil)bencil]amino}acético

Etapa a) Formación de etiloxo{[(3-[(4-propilfenil)etinil]-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando etil {[(3-bromo-1-benzofuran-5-il)metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato y 1-etinil-4-propilbenceno bajo condiciones de microondas (300W, 120°C, 10 min) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (5%). M^+ (LC/MS(ESI)): 545,8; M^+ (LC/MS(ESI)): 548,2 HPLC (Condición A), Tr: 5,85 min (pureza de la HPLC: 92,4%).

Etapa b) Formación de ácido oxo{[3-[(4-propilfenil)etiniil]-1-benzofuran-5-il]metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etiloxo{[3-[(4-propilfenil)etiniil]-1-benzofuran-5-il]metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla clara (75%). M⁺(LC/MS(ESI)): 518,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 520,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,30 min (pureza de la HPLC: 84,0%).

5 Ejemplo 353: ácido [(4-dodec-1-inilbencil)(4-fluorobencil)amino](oxo)acético

Etapa a) Formación de clorhidrato de N-(4-bromobencil)-N-(4-fluorobencil)amina

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-fluorobencilamina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (98%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,65 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,20 (s, 2H). HPLC (Condición A), Tr: 2,23 min (pureza de la HPLC: 97,4%).

Etapa b) Formación de etil[(4-bromobencil)(4-fluorobencil)amino](oxo)acetato

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de N-(4-bromobencil)-N-(4-fluorobencil)amina proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,51 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,24-7,00 (m, 6H), 4,45 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,37 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 4,35 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 4,30 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 1,36 (t, 1,5H, J = 7,2 Hz), 1,35 (t, 1,5H, J = 7,2 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 394,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,58 min (pureza de la HPLC: 95,3%).

Etapa c) Formación de etil[(4-dodec-1-inilbencil)(4-fluorobencil)amino](oxo)acetato

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando etil[(4-bromobencil)(4-fluorobencil)amino](oxo)acetato y 1-dodecino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (23%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,39 (m, 2H), 7,25-7,00 (m, 6H), 4,45 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 2,42 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 1,62 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 15H), 0,89 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 480,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,28 min (pureza de la HPLC: 99,8%).

Etapa d) Formación de ácido [(4-dodec-1-inilbencil)(4-fluorobencil)amino](oxo)acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil[(4-dodec-1-inilbencil)(4-fluorobencil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,40 (m, 2H), 7,25-7,02 (m, 6H), 4,95 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,41 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,62 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,28 (br s, 12H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 450,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,75 min (pureza de la HPLC: 99,0%).

Ejemplo 354: ácido [bis(4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acético

30 *Etapa a) Formación de etil[bis(4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acetato*

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando etil[(4-bromobencil)(4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acetato y 1-octino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (32%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,38 (m, 4H), 7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 4,45 (s, 2H), 4,35 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,28 (s, 2H), 2,42 (t, 4H, J = 7,1 Hz), 1,62 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,33 (m, 11H), 0,92 (t, 6H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 514,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,54 min (pureza de la HPLC: 99,3%).

Etapa b) Formación de ácido [bis(4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil[bis(4-oct-1-inilbencil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (94%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,39 (m, 4H), 7,14 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,42 (t, 4H, J = 7,0 Hz), 1,62 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,34 (m, 8H), 0,92 (t, 6H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 484,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,04 min (pureza de la HPLC: 98,7%).

Ejemplo 355: ácido {[6-dodec-1-inilpiridin-3-il]metil}[4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de 6-dodec-1-inilnicotinaldehído

45 Una mezcla de 6-bromonicotinaldehído (500 mg, 2,69 mmol), 1-dodecino (680 mg, 4,09 mmol), trifenilfosfina (23 mg, 0,09 mmol), trietilamina (470 ml, 3,38 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (94 mg, 0,13 mmol) en THF (10 mL) se agitó bajo argón a TA durante 30 min. Se agregó yoduro de cobre(I) (21 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 21 horas a TA. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con una solución saturada acuosa de NH₄Cl (20 mL) y se extrajo con Et₂O (50 ml + 2x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea

(c-Hex/EtOAc 4/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (218 mg, 29%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,1 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 1,67 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,28 (m, 12H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 270,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 272,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,23 min (pureza de la HPLC: 98,3%).

5 *Etapa b) Formación de N-[(6-dodec-1-inilpiridin-3-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)-bencil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 6-dodec-1-inilnicotinaldehído proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (54%). M⁺(LC/MS(ESI)): 431,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,47 min (pureza de la HPLC: 98,8%).

Etapa c) Formación de etil{[(6-dodec-1-inilpiridin-3-il)metil][4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[(6-dodec-1-inilpiridin-3-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (93%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,38 (d, 0,5H, J = 2,0 Hz), 8,34 (d, 0,5H, J = 2,0 Hz), 7,64 (m, 2,5H), 7,56 (dd, 0,5H, J = 7,9,2,0 Hz), 7,41-7,31 (m, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,42-4,32 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 15H), 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 529,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 531,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,60 min (pureza de la HPLC: 100%).

Etapa d) Formación de ácido {[6-dodec-1-inilpiridin-3-il)metil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil{[(6-dodec-1-inilpiridin-3-il)metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (90%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,65 (s, 0,5H), 8,58 (s, 0,5H), 7,84 (d, 0,5H, J = 8,3 Hz), 7,69 (d, 0,5H, J = 8,2 Hz), 7,58 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,38 (br s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,45 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,63 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,27 (br s, 12H), 0,88 (t, 3H, J = 6,6 Hz). M⁻(LC/MS(ESI)): 501,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 503,0. HPLC (Condición A), Tr: 4,76 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

Ejemplo 356: ácido {[3-dodec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de 3-dodec-1-inilbenzaldehído

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 3-bromobenzaldehído proporcionó el compuesto del título (59%).

Etapa b) Formación de N-(3-dodec-1-inilbencil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 3-dodec-1-inilbenzaldehído y 4-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título (37%). M⁺(LC/MS(ESI)): 430,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,82 min (pureza de la HPLC: 94,7%).

Etapa c) Formación de etil{(3-dodec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-(3-dodec-1-inilbencil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título (99%). HPLC (Condición A), Tr: 6,48 min (pureza de la HPLC: 100%).

35 *Etapa d) Formación de ácido {(3-dodec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético*

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil{(3-dodec-1-inilbencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,71-7,61 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,34-7,14 (m, 4H), 4,62 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 2,45 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 12H), 0,92 (m, 3H). M⁻(LC/MS(ESI)): 500,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,94 min (pureza de la HPLC: 98,4%).

Ejemplo 357: ácido {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-[2-(2-fluorofenil)etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

45 A una solución de 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído (32,8 mg, 0,1 mmol) en THF anhidro (0,6 mL) se agregó la 2-(2-fluorofenil)etilamina (11,8 mg, 0,1 mmol) y Ti(iPrO)₄ (0,035 mL, 0,12 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 60°C luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. Se agregó THF (0,75 mL) seguido por la resina PS-DEAM (Argonaut, 148 mg, 1,68 mmol/g) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y los filtrados se eluyeron a través de una columna SCX (Isolute, 1 g) con DCM (6 mL), luego NH₃ (2M en MeOH, 4 mL). Las fracciones deseadas (monitoreo con TLC) se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título.

Etapa b) Formación de etil {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

A una solución de N-[2-(2-fluorofenil)etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina (45,1 mg, 0,1 mmol) en DCM anhidro (0,6 mL) se agregó la resina de poliestireno morfolinometil (Novabiochem, HL, 39,5 mg, 0,15 mmol, 3,8 mmol/g) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se agregó etilcloruro de oxalilo (4,7 mg, 0,13 mmol) en DCM anhidro (0,4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, luego se agregó la PL-AMS-Resin (Polymer Laboratories, 52 mg, 0,1 mmol, 1,93 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Las resinas se retiraron por filtración, se lavaron con DCM y los filtrados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (26% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 522,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,76 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Ejemplo 358: ácido {[2-(2-fluorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(2-fluorofenil)etil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(2-fluorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa b) Formación de etil {[2-(2-fluorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(2-fluorofenil)etil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 552,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,31 min (pureza de la HPLC: 91,2%).

Etapa c) Formación de ácido {[2-(2-fluorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(2-fluorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (24% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 522,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 524,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,76 min (pureza de la HPLC: 98,5%).

Ejemplo 359: ácido {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(2-fluorofenil)etil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(2-fluorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa b) Formación de etil {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(2-fluorofenil)etil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (29% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 480,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,21 min (pureza de la HPLC: 98,4%).

Ejemplo 360: ácido {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(3,4-diclorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa b) Formación de etil {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (23% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 572,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,04 min (pureza de la HPLC: 99,2%).

5 Ejemplo 361: ácido {[2-(3,4-diclorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(3,4-diclorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa b) Formación de etil {[2-(3,4-diclorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[2-(3,4-diclorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(3,4-diclorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (18% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 572,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 574,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,04 min (pureza de la HPLC: 97,9%).

Ejemplo 362: ácido {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(3,4-diclorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa b) Formación de etil {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁻(LC/MS(ESI)): 558,5; M⁺(LC/MS(ESI)): 560,1. HPLC (Condición A), Tr: 6,07 min (pureza de la HPLC: 78,5%).

25 *Etapa c) Formación de ácido {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (14% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 532,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,52 min (pureza de la HPLC: 89,6%).

30 Ejemplo 363: ácido {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(1,1'-bifenil-4-il)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa b) Formación de etil {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 610,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,60 min (pureza de la HPLC: 77,8%).

Etapa c) Formación de ácido {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (4% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 580,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,10 min (pureza de la HPLC: 95,3%).

Ejemplo 364: ácido {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(1,1'-bifenil-4-il)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa b) Formación de etil {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

- 10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (24% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 580,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 582,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,10 min (pureza de la HPLC: 97,8%).

Ejemplo 365: ácido {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(1,1'-bifenil-4-il)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa b) Formación de etil {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (13% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 538,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,63 min (pureza de la HPLC: 97,8%).

Ejemplo 366: ácido oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acético

- 25 *Etapa a) Formación de N-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 460,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,36 min (pureza de la HPLC: 73,3%).

Etapa b) Formación de etil oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acetato

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acético

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (23% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 530,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,95 min (pureza de la HPLC: 94,7%).

Ejemplo 367: ácido oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il}[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acético*Etapa a) Formación de N-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 460,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,32 min (pureza de la HPLC: 68,9%).

Etapa b) Formación de etil oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il[3-(3-undecil-1,2,4-oxa-diazol-5-il)encil]amino}acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 560,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,52 min (pureza de la HPLC: 73,3%).

Etapa c) Formación de ácido oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acético

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino} acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (7% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 530,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 532,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,94 min (pureza de la HPLC: 90,3%).

Ejemplo 368: ácido [[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]amino](oxo)acético

- 10 *Etapa a) Formación de N-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 418,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,83 min (pureza de la HPLC: 82,3%).

Etapa b) Formación de etil oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acetato

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido [[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]amino](oxo)acético

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (11% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 488,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,43 min (pureza de la HPLC: 95,6%).

Ejemplo 369: ácido {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y bromhidrato de 1,1'-bifenil-3-ilmetilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 496,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,99 min (pureza de la HPLC: 90,9%).

Etapa b) Formación de etil{(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 596,1. HPLC (Condición A), Tr: 6,51 min (pureza de la HPLC: 91,8%).

Etapa c) Formación de ácido {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (6% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 566,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,06 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

Ejemplo 370: ácido {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y bromhidrato de 1,1'-bifenil-3-ilmetilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 496,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,99 min (pureza de la HPLC: 87,7%).

Etapa b) Formación de etil{(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (17% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 566,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 568,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,99 min (pureza de la HPLC: 94,5%).

5 Ejemplo 371: ácido {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y bromhidrato de 1,1'-bifenil-3-ilmetilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 454,6. HPLC (Condición A), Tr: 4,52 min (pureza de la HPLC: 81%).

10 *Etapa b) Formación de etilo {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (4% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 524,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,51 min (pureza de la HPLC: 90,8%).

Ejemplo 372: ácido {(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-(1-benzotien-3-ilmetil)-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 1-benzotien-3-ilmetilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 476,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,82 min (pureza de la HPLC: 77,5%).

Etapa b) Formación de etil{(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}(oxo)acetato

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(1-benzotien-3-ilmetil)-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (15% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 546,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,88 min (pureza de la HPLC: 98,3%).

Ejemplo 373: ácido {(1-benzotien-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-(1-benzotien-3-ilmetil)-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 1-benzotien-3-ilmetilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 476,3. HPLC (Condición A), Tr: 4,79 min (pureza de la HPLC: 86,7%).

Etapa b) Formación de etil{(1-benzotien-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(1-benzotien-3-ilmetil)-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 576,7. HPLC (Condición A), Tr: 6,37 min (pureza de la HPLC: 87,9%).

40 *Etapa c) Formación de ácido {(1-benzotien-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}(oxo)acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(1-benzotien-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (23% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 546,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,84 min (pureza de la HPLC: 98,0%).

Ejemplo 374: ácido {(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}-(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-(1-benzotien-3-ilmetil)-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 1-benzotien-3-ilmetilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 434,3. HPLC (Condición A), Tr: 4,30 min (pureza de la HPLC: 89,9%).

5 *Etapa b) Formación de etil{(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-encil]amino}(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(1-benzotien-3-ilmetil)-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-amino}(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (9% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 504,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,34 min (pureza de la HPLC: 88,7%).

Ejemplo 375: ácido oxo[[2-(trifluorometil)encil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-amino]acético*Etapa a) Formación de N-[2-(trifluorometil)encil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(trifluorometil)encilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 488,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,78 min (pureza de la HPLC: 95,4%).

Etapa b) Formación de etil oxo[[2-(trifluorometil)encil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino]acetato

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(trifluorometil)encil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido oxo[[2-(trifluorometil)encil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-encil]amino]acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo[[2-(trifluorometil)encil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (38% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 558,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,94 min (pureza de la HPLC: 98,7%).

Ejemplo 376: ácido oxo[[2-(trifluorometil)encil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino]acético*Etapa a) Formación de N-[2-(trifluorometil)encil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(trifluorometil)encilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 488,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,78 min (pureza de la HPLC: 95,4%).

Etapa b) Formación de etil oxo[[2-(trifluorometil)encil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino]acetato

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(trifluorometil)encil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido oxo[[2-(trifluorometil)encil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino]acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo[[2-(trifluorometil)encil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (13% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 558,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,87 min (pureza de la HPLC: 97,8%).

Ejemplo 377: ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][2-(trifluorometil)encil]amino}-(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(trifluorometil)encil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-(trifluorometil)encilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 446,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,23 min (pureza de la HPLC: 96,5%).

Etapa b) Formación de etil oxo[[2-(trifluorometil)bencil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino] acetato

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁻(LC/MS(ESI)): 544,2; M⁺(LC/MS(ESI)): 546,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,95 min (pureza de la HPLC: 92,7%).

Etapa c) Formación de ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil][2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo[[2-(trifluorometil)bencil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (18% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 516,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,35 min (pureza de la HPLC: 99,0%).

Ejemplo 378: ácido oxo[[3-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético*Etapa a) Formación de N-[3-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina*

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 3-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 488,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,84 min (pureza de la HPLC: 64,4%).

Etapa b) Formación de etil oxo[[3-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[3-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido oxo[[3-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo[[3-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (14% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 558,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,85 min (pureza de la HPLC: 97,8%).

Ejemplo 379: ácido oxo[[3-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético*Etapa a) Formación de N-[3-(trifluorometil)bencil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina*

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 3-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 488,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,86 min (pureza de la HPLC: 66,8%).

Etapa b) Formación de etil oxo[[3-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[3-(trifluorometil)bencil]-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido oxo[[3-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo[[3-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (44% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 558,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 560,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,84 min (pureza de la HPLC: 97,3%).

Ejemplo 380: ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil][3-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[3-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina*

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 3-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 446,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,31 min (pureza de la HPLC: 73,9%).

Etapa b) Formación de etil oxo[[3-(trifluorometil)bencil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]acetato

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[3-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapas c) Formación de ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil][3-(trifluorometil)-encil]amino}(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{[3-(trifluorometil)encil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (20% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 516,1. HPLC (Condición A), Tr: 97,9 min (pureza de la HPLC: 97,9%).

Ejemplo 381: ácido {(2-metoxibencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapas a) Formación de N-(2-metoxibencil)-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-metoxibencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 450,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,70 min (pureza de la HPLC: 92,7%).

Etapas b) Formación de etil{(2-metoxibencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(2-metoxibencil)-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapas c) Formación de ácido {(2-metoxibencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(2-metoxibencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (43% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 520,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 522,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,76 min (pureza de la HPLC: 98,6%).

Ejemplo 382: ácido {(2-metoxibencil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapas a) Formación de N-(2-metoxibencil)-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-metoxibencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 450,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,72 min (pureza de la HPLC: 92,6%).

Etapas b) Formación de etil{(2-metoxibencil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(2-metoxibencil)-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapas c) Formación de ácido {(2-metoxibencil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(2-metoxibencil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (17% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 520,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 522,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,70 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Ejemplo 383: ácido {(2-metoxibencil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapas a) Formación de N-(2-metoxibencil)-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 2-metoxibencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 408,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,12 min (pureza de la HPLC: 91,9%).

Etapas b) Formación de etil{(2-metoxibencil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(2-metoxibencil)-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapas c) Formación de ácido {(2-metoxibencil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(2-metoxibencil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (33% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 478,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,15 min (pureza de la HPLC: 98,0%).

Ejemplo 384: ácido oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acético

Etapa a) Formación de N-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y clorhidrato de 4-[(trifluorometil)sulfonil]bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 552,7. HPLC (Condición A), Tr: 4,85 min (pureza de la HPLC: 36%).

5 *Etapa b) Formación de etil oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

10 *Etapa c) Formación de ácido oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (15% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 622,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 624,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,80 min (pureza de la HPLC: 79,4%).

15 Ejemplo 385: ácido oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acético

Etapa a) Formación de N-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y clorhidrato de 4-[(trifluorometil)sulfonil]bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 552,5. HPLC (Condición A), Tr: 4,85 min (pureza de la HPLC: 62,0%).

20 *Etapa b) Formación de etil oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

25 *Etapa c) Formación de ácido oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino} acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (37% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 622,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 624,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,79 min (pureza de la HPLC: 81,4%).

30 Ejemplo 386: ácido ([4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil][4-[(trifluorometil)sulfonil]-bencil]amino)(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y clorhidrato de 4-[(trifluorometil)sulfonil]bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 4,36 min (pureza de la HPLC: 43,4%).

35 *Etapa b) Formación de etil oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

40 *Etapa c) Formación de ácido ([4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil][4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil]amino)(oxo)acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil oxo{{4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil}[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (24% (rendimiento general de la etapa a)). M⁻(LC/MS(ESI)): 580,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 582,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,26 min (pureza de la HPLC: 81,1%).

Ejemplo 387: ácido {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-1,3-benzodioxol-5-il-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 1,3-benzodioxol-5-ilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 5,15 min (pureza de la HPLC: 97,2%).

5 *Etapa b) Formación de etil {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo) acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-1,3-benzodioxol-5-il-N-[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (46% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 478,2 (-CO₂). HPLC (Condición A), Tr: 5,55 min (pureza de la HPLC: 96,4%).

Ejemplo 388: ácido {1,3-benzodioxol-5-il[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-1,3-benzodioxol-5-il-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 1,3-benzodioxol-5-ilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 450,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,12 min (pureza de la HPLC: 95,4%).

Etapa b) Formación de etil {1,3-benzodioxol-5-il[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-1,3-benzodioxol-5-il-N-[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {1,3-benzodioxol-5-il[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-amino}(oxo)acético

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {1,3-benzodioxol-5-il[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (56% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 522,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,55 min (pureza de la HPLC: 94,7%).

Ejemplo 389: ácido {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-1,3-benzodioxol-5-il-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina*

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa a) pero utilizando 4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehído y 1,3-benzodioxol-5-ilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 408,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,54 min (pureza de la HPLC: 85,5%).

Etapa b) Formación de etil {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-1,3-benzodioxol-5-il-N-[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (48% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 478,2 (-CO₂). HPLC (Condición A), Tr: 4,91 min (pureza de la HPLC: 97,5%).

Ejemplo 390: ácido {[4-(4-dodec-1-inil-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)encil]amino}(oxo)acético40 *Etapa a) Formación de clorhidrato de (4-bromo-1-naftil)metilamina*

45 Una mezcla de 1-bromo-4-metilnaftalina (25 g, 0,113 mol), NBS (22,2 g, 0,123 mol) y peróxido de benzoilo (5 g) en CCl₄ (750 mL) se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, la succinimida se retiró por filtración y se concentró para proporcionar bromuro bruto (34 g) y se utilizó para la siguiente reacción sin ninguna purificación. A una solución fría (-40°C) de amoníaco líquido (2 L) se agregó 1-bromo-4-bromometil naftalina (bruto, 34 g) disuelta en 200ml de CH₂Cl₂ durante un período de 45 min. La mezcla de reacción luego se agitó a -40°C durante 18h. A continuación la mezcla de reacción se dejó agitar a TA y se concentró al vacío para proporcionar un residuo amarillo.

El residuo luego se trató con HCl 3N (250 mL), el sólido obtenido se retiró por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (2x 250 mL). El sólido se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de (4-bromo-1-naftil) metilamina (25 g, 80%). pureza de la HPLC: 96,6%

Etapa b) Formación de clorhidrato de N-[(4-bromo-1-naftil)metil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando (4-bromo-1-naftil)metilamina y 4-(trifluorometil)benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (58%). HPLC (Condición A), Tr: 3,40 min (pureza de la HPLC: 98,4%).

Etapa c) Formación de etil{[(4-bromo-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acetato

- 10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de N-[(4-bromo-1-naftil)metil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título (98%). M⁺(LC/MS(ESI)): 491,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 496,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,25 min (pureza de la HPLC: 97,9%).

Etapa d) Formación de etil {[4-dodec-1-inil-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo) acetato

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando etil {[4-bromo-1-naftil)metil] [4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (74%). HPLC (Condición A), Tr: 6,64 min (pureza de la HPLC: 100%).

Etapa e) Formación de ácido {[4-dodec-1-inil-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-dodec-1-inil-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (48% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 550,2. HPLC (Condición A), Tr: 6,15 min (pureza de la HPLC: 99,3%). Análisis calculado para C₃₃H₃₆F₃NO₃·0,5 H₂O: C, 70,70; H, 6,65; N, 2,50%. Encontrado: C, 70,44; H, 6,72; N, 2,29%

Ejemplo 391: ácido {[4-dec-1-inil-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de clorhidrato de N-[(4-bromo-1-naftil)metil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando (4-bromo-1-naftil)metilamina y 4-(trifluorometil)benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (58%). HPLC (Condición A), Tr: 3,40 min (pureza de la HPLC: 98,4%).

Etapa b) Formación de etil{[(4-bromo-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acetato

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando clorhidrato de N-[(4-bromo-1-naftil)metil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (98%).

Etapa c) Formación de etil {[4-dec-1-inil-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acetato

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando etil {[4-bromo-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (87%). M⁺(LC/MS(ESI)): 550,1; M⁺(LC/MS(ESI)): 552,5. HPLC (Condición A), Tr: 6,36 min (pureza de la HPLC: 96,4%).

Etapa d) Formación de ácido {[4-dec-1-inil-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-dec-1-inil-1-naftil)metil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (91%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,43-8,37 (m, 1H), 7,90-7,76 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,28-7,08 (m, 3H), 5,37 (s, 0,7H), 5,05 (s, 1,3H), 4,79 (s, 1,3H), 4,61 (s, 0,7H), 2,57 (t, 2H, J = 7,0Hz), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,42-1,25 (m, 8H), 0,89 (m, 3H). M⁺(LC/MS(ESI)): 522,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,83 min (pureza de la HPLC: 97,7%).

Ejemplo 392: ácido ([1-(3-clorofenil)-1-metiletil]{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}-amino)(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

Etapa a) Formación de N-[1-(3-clorofenil)-1-metiletil]-N-{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}amina

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-[(4-hexilfenil)etnil]benzaldehído y l-(3-clorofenil)-1-metiletilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (80%). HPLC (Condición A), Tr: 4,73 min (pureza de la HPLC: 98,7%).

5 *Etapa b) Formación de etil([1-(3-clorofenil)-1-metiletil]{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}amino)(oxo) acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando N-[1-(3-clorofenil)-1-metiletil]-N-{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}amina proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (95%). HPLC (Condición A), Tr: 6,26 min (pureza de la HPLC: 99,3%).

Etapa c) Formación de ácido ([1-(3-clorofenil)-1-metiletil]{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}amino)(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil([1-(3-clorofenil)-1-metiletil]{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}-amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un polvo amarillo (89%). M⁺(LC/MS(ESI)): 514,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,84 min (pureza de la HPLC: 99,1%).

Etapa d) Formación de ácido ([1-(3-clorofenil)-1-metiletil]{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}amino)(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)

15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido ([1-(3-clorofenil)-1-metiletil]{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}amino)(oxo)acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (94%). M⁺(LC/MS(ESI)): 514,7. HPLC (Condición A), Tr: 5,81 min (pureza de la HPLC: 99,4%). Análisis calculado para C₃₂H₃₄ClNO₃.C₇H₁₇NO₅=0,8 H₂O: C, 64,55; H, 7,31; N, 3,86%. Encontrado: C, 64,6; H, 7,43; N, 3,87%

Ejemplo 393: ácido oxo{[4-(trifluorometil)bencil][4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)bencil]amino}acético

20 *Etapa a) Formación de 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo*

A una solución de 4-cianobenzaldehído (25 g, 0,190 mol) en tolueno seco (300 mL) se agregó etilenglicol (15 g, 0,228 mol) y PTSA (0,5 g) y se dejó hasta alcanzar reflujo a 130°C con eliminación azeotrópica de agua durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10% (100 mL), se secó y se concentró al vacío. El sólido bruto se recrystalizó a partir de Éter de pet/EtOAc para proporcionar el 4-(1,3-dioxolan-2il)benzonitrilo (17 g, 51%) como un sólido blanco. TLC (Éter de pet/EtOAc 4/1), Rf = 0,6

Etapa b) Formación de 4-(1,3-dioxolan-2-il)bencenocarbotioamida

A una solución de 4-(1,3-dioxolan-2il)benzonitrilo (2 g, 0,01 1mol) en piridina seca (50 mL)

y TEA (5,75 g, 0,057 mol) se pasó gas H₂S (generado recientemente) durante 1h con agitación a

30 TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con éter dietílico (100 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó. El disolvente se retiró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Éter de pet/EtOAc, 3/7) para proporcionar 4-(1,3-dioxolan-2-il)bencenocarbotioamida (1,9 g, 86%) como un sólido amarillo. TLC (Éter de pet/EtOAc 3/7), Rf = 0,35

Etapa c) Formación de 1-bromotridecan-2-ona

35 A una solución de cloruro de ácido láurico (10,0 g, 45,7 mmol) en THF anhidro (91 mL) a 0°C se agregó por goteo una solución de trimetilsililidiazometano (2 M en éter, 45,7 mL, 91,4 mmol). La mezcla se agitó 1 h a 0°C luego durante toda la noche a TA. Los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite amarillo. Este producto bruto se disolvió en DCM (50 mL) y se agitó en presencia de la PL-AMS-Resin (Polymer Laboratories, 1,54 mmol/g, 5 g) durante 5 h a TA. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo. Este producto bruto se disolvió en Et₂O, se enfrió a 0°C y se agregó una solución acuosa concentrada de HBr (48%, 10 mL) por goteo cuidadosamente. Después de 1 h de reacción, la mezcla se decantó y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto del título como un sólido beige (8,32 g, 66%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,87 (s, 2H), 2,63 (t, 2H, J = 7,5Hz), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 16H), 0,87 (m, 3H)

Etapa d) Formación de 4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)benzaldehído

45 Una solución de 1-bromotridecan-2-ona (5,54 g, 20 mmol) y 4-(1,3-dioxolan-2-il)bencenocarbotioamida (4,19 g, 20 mmol) en EtOH (50 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se recogió en éter, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite amarillo. La purificación mediante gel de sílice proporcionó el

producto del título como un sólido amarillo (4,05 g, 59%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,0 (s, 1H), 8,11 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,93 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,98 (s, 1H), 2,84 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 16H), 0,87 (t, 3H, J = 6,8 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 344,3

Etapa e) Formación de N-[4-(trifluorometil)bencil]-N-[4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)bencil]amina

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa a) pero utilizando 4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)benzaldehído y 4-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (90%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,78 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,72 (s, 1H), 3,689 (s, 2H, J=7,3 Hz), 3,74 (s, 2H), 2,67 (t, J = 2H, 7,7 Hz), 1,95-1,72 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,37-1,05 (m, 16H), 0,74 (t, 3H, J = 6,7 Hz). M⁺(LC/MS(ESI)): 503,4. HPLC (Condición A), Tr: 4,99 min (pureza de la HPLC: 91,2%).

Etapa f) Formación de etiloxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)bencil]amino]acetato

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 15 (etapa b) pero utilizando 4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)benzaldehído proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (93%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,98-7,88 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 4H), 6,89 (d, 1H, J = 3,8Hz), 4,54 (d, 2H, J = 4,5Hz), 4,41-4,29 (m, 4H), 2,82 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,40-1,21 (m, 19H), 0,87 (m, 3H). HPLC (Condición A), Tr: 6,52 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Etapa g) Formación de ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)bencil]amino]acético

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etiloxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)bencil]amino]acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (95%). M⁺(LC/MS(ESI)): 573,3; M⁺(LC/MS(ESI)): 575,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,98 min (pureza de la HPLC: 98,6%).

Etapa h) Formación de ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)bencil]amino]acético

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(4-undecil-1,3-tiazol-2-il)bencil]amino]acético proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (93%). M⁺(LC/MS(ESI)): 573,4; M⁺(LC/MS(ESI)): 575,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,99 min (pureza de la HPLC: 99,3%). Análisis calculado para C₃₁H₃₇F₃N₂O₃S.C₇H₁₇NO₅=0,1H₂O: C, 59,14; H, 7,08; N, 5,45%. Encontrado: C, 58,87; H, 6,96; N, 5,38%

Ejemplo 394: ácido {(4-dec-1-inilbencil)[2-(2-fluorofenil)etil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-(4-dec-1-inilbencil)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]amina

- 30 A una solución de 4-dec-1-inilbenzaldehído (24,2 mg, 0,1 mmol) en THF anhidro (0,6 mL) se agregó la 2-(2-fluorofenil)etilamina (13,9 mg, 0,1 mmol) y MgSO₄ anhidro (50 mg). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo oleoso. Este producto bruto se recogió en MeOH (0,5 mL) luego se agregó el triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. Los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un sólido. Este sólido se suspendió en DCM (0,75 mL) y eluyó a través de una columna SCX (Isolute, 1 g) con DCM (6 mL), luego NH₃ (2M en MeOH, 4 mL). Las fracciones deseadas (monitoreo por TLC) se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo. M⁺(LC/MS(ESI)): 366,3. HPLC (Condición A), Tr: 4,64 min (pureza de la HPLC: 80,5%).

Etapa b) Formación de etil{(4-dec-1-inilbencil)[2-(2-fluorofenil)etil]amino}(oxo)acetato

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(4-dec-1-inilbencil)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 6,18 min (pureza de la HPLC: 65,5%).

Etapa c) Formación de ácido {(4-dec-1-inilbencil)[2-(2-fluorofenil)etil]amino}(oxo)acético

- 45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-dec-1-inilbencil)[2-(2-fluorofenil)etil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (5% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 436,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,45 min (pureza de la HPLC: 87,5%).

Ejemplo 395: ácido {(4-dodec-1-inilbencil)[2-(2-fluorofenil)etil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-(4-dodec-1-inilbencil)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]amina

- 50 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-dodec-1-inilbenzaldehído y 2-(2-fluorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 394,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,00 min (pureza de la HPLC: 93,6%).

Etapa b) Formación de etil{(4-dodec-1-inilbencil)[2-(2-fluorofenil)etil]amino}-(oxo)-acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(4-dodec-1-inilbencil)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {(4-dodec-1-inilbencil)[2-(2-fluorofenil)etil]amino}(oxo)acético

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-dodec-1-inilbencil)[2-(2-fluorofenil)etil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (21% (rendimiento general de la etapa a)). HPLC (Condición A), Tr: 5,78 min (pureza de la HPLC: 82,2%).

Ejemplo 396: ácido {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[2-(2-fluorofenil)etil]amino}-(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-{[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}-N-[2-(2-fluorofenil)-etil]amina*

- 10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-(dodeciloxi)-1-naftaldehído y 2-(2-fluorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 5,48 min (pureza de la HPLC: 86,4%).

Etapa b) Formación de etil {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[2-(2-fluorofenil)etil]-amino}(oxo)acetato

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-{[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}-N-[2-(2-fluorofenil)etil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[2-(2-fluorofenil)etil]-amino}(oxo)acético

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[2-(2-fluorofenil)etil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (7% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 534,3. HPLC (Condición A), Tr: 6,25 min (pureza de la HPLC: 92,8%).

Ejemplo 397: ácido {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(octiloxi)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(2-fluorofenil)etil]-N-[4-(octiloxi)bencil]amina*

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-(octiloxi)benzaldehído y 2-(2-fluorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 4,37 min (pureza de la HPLC: 76,0%).

Etapa b) Formación de etil {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(octiloxi)bencil]amino}-(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(2-fluorofenil)etil]-N-[4-(octiloxi)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(octiloxi)bencil]amino}(oxo)acético

- 30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(2-fluorofenil)etil][4-(octiloxi)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (22% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 428,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,19 min (pureza de la HPLC: 64,2%).

Ejemplo 398: ácido {(4-dec-1-inilbencil)[2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

- 35 *Etapa a) Formación de N-(4-dec-1-inilbencil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-dec-1-inilbenzaldehído y 2-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 402,3. HPLC (Condición A), Tr: 4,71 min (pureza de la HPLC: 86,5%).

Etapa b) Formación de etil{(4-dec-1-inilbencil)[2-(trifluorometil)bencil]-amino}-(oxo)-acetato

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(4-dec-1-inilbencil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 6,31 min (pureza de la HPLC: 80,7%).

Etapa c) Formación de ácido {(4-dec-1-inilbencil)[2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

- 45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-dec-1-inilbencil)[2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (7%

(rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 472,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,58 min (pureza de la HPLC: 94,0%).

Ejemplo 399: ácido {(4-dodec-1-inilbencil)[2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-(4-dodec-1-inilbencil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]amina

- 5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-dodec-1-inilbenzaldehído y 2-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 430,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,05 min (pureza de la HPLC: 96,9%).

Etapa b) Formación de etil{(4-dodec-1-inilbencil) [2-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acetato

- 10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(4-dodec-1-inilbencil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {(4-dodec-1-inilbencil)[2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

- 15 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-dodec-1-inilbencil)[2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (17% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 500,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,92 min (pureza de la HPLC: 82,5%).

Ejemplo 400: ácido {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-[[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil]-N-[2-(trifluorometil)-bencil]amina

- 20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-(dodeciloxi)-1-naftalaldehído y 2-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 5,54 min (pureza de la HPLC: 98,0%).

Etapa b) Formación de etil {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[2-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil]-N-[2-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[2-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

- 25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}[2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (8% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 570,4. HPLC (Condición A), Tr: 6,30 min (pureza de la HPLC: 79,2%).

Ejemplo 401: ácido {[4-(octiloxi)bencil][2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

- 30 *Etapa a) Formación de N-[4-(octiloxi)bencil]-N-[2-(trifluorometil)bencil]amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-(octiloxi)benzaldehído y 2-(trifluorometil)bencilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 4,24 min (pureza de la HPLC: 91,0%).

Etapa b) Formación de etil {[4-(octiloxi)bencil][2-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acetato

- 35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[4-(octiloxi)bencil]-N-[2-(trifluorometil)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[4-(octiloxi)bencil][2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

- 40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[4-(octiloxi)bencil][2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (13% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 464,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,33 min (pureza de la HPLC: 92,2%).

Ejemplo 402: ácido {(4-dec-1-inilbencil)[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}(oxo)acético

Etapa a) Formación de N-(4-dec-1-inilbencil)-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]amina

- 45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-dec-1-inilbenzaldehído y 2-(3,4-diclorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 416,3. HPLC (Condición A), Tr: 4,91 min (pureza de la HPLC: 72,4%).

Etapa b) Formación de etil{(4-dec-1-inilbencil)[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}-(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-(4-dec-1-inilbencil)-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 6,45 min (pureza de la HPLC: 62,5%).

5 *Etapa c) Formación de ácido {(4-dec-1-inilbencil)[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}(oxo)acético*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {(4-dec-1-inilbencil)[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (11% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 486,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,76 min (pureza de la HPLC: 89,8%).

10 Ejemplo 403: ácido [[2-(3,4-diclorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino](oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-(4-dodec-1-inilbencil)amina*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-dodec-1-inilbenzaldehído y 2-(3,4-diclorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. M⁺(LC/MS(ESI)): 444,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,27 min (pureza de la HPLC: 83,9%).

15 *Etapa b) Formación de etil [[2-(3,4-diclorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino]-(oxo)acetato*

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-(4-dodec-1-inilbencil)amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido [[2-(3,4-diclorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino]-(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil [[2-(3,4-diclorofenil)etil](4-dodec-1-inilbencil)amino](oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (4% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 514,1. HPLC (Condición A), Tr: 6,08 min (pureza de la HPLC: 96,1%).

Ejemplo 404: ácido ([2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil)amino)-(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-{[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil}amina*

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-(dodeciloxi)-1-naftaldehído y 2-(3,4-diclorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 5,72 min (pureza de la HPLC: 82,0%).

Etapa b) Formación de etil ([2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(dodeciloxi)-1-naftil]-metil)amino (oxo)acetato

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-[4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido ([2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil)amino)(oxo)acético

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil ([2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(dodeciloxi)-1-naftil]metil)amino)(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (6% (rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 584,0. HPLC (Condición A), Tr: 6,50 min (pureza de la HPLC: 63,7%).

Ejemplo 405: ácido {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(octiloxi)bencil]amino}(oxo)acético*Etapa a) Formación de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-[4-(octiloxi)bencil]amina*

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 394 (etapa b) pero utilizando 4-(octiloxi)benzaldehído y 2-(3,4-diclorofenil)etilamina proporcionó el compuesto del título como un aceite. HPLC (Condición A), Tr: 4,69 min (pureza de la HPLC: 71,8%).

Etapa b) Formación de etil {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(octiloxi)bencil]amino}-(oxo)acetato

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 357 (etapa b) pero utilizando N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-[4-(octiloxi)bencil]amina proporcionó el compuesto del título como un aceite.

Etapa c) Formación de ácido {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(octiloxi)bencil]amino}(oxo)acético

45 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 1 (etapa e) pero utilizando etil {[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(octiloxi)bencil]amino}(oxo)acetato proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (6%

(rendimiento general de la etapa a)). M⁺(LC/MS(ESI)): 478,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,47 min (pureza de la HPLC: 65,4%).

Ejemplo 406: ácido {[4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil]{1-metil-1-[4-(trifluorometil)-fenil]etil} amino}(oxo)acético

5 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 392 pero utilizando 1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etilamina y 4-[(4-hexilfenil)etnil]benzaldehído (en etapa a) proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco. M⁺(LC/MS(ESI)): 548,1. HPLC (Condición A), Tr: 5,89 min (pureza de la HPLC: 98,7%).

Ejemplo 407: ácido {[4-(5-ciclohexilpent-1-inil)bencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

10 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando pent-4-inilciclohexano proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo. M⁺(LC/MS(ESI)): 484,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,53 min (pureza de la HPLC: 98,8%).

Ejemplo 408: ácido {[3-[(4-hexilfenil)etnil]bencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 1-etnil-4-hexilbenceno proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco. M⁺(LC/MS(ESI)): 520,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,68 min (pureza de la HPLC: 99,9%).

15 Ejemplo 409: ácido {[4-(4-etil-3-hidroxioc-1-inil)bencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético

El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando 4-etiloc-1-in-3-ol proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla. M⁺(LC/MS(ESI)): 488,2. HPLC (Condición A), Tr: 4,79 min (pureza de la HPLC: 98,9%).

Ejemplo 410: ácido {[2-dec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

20 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 226 (etapa c) pero utilizando etil {[2-bromobencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acetato y dec-1-ino proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro. M⁺(LC/MS(ESI)): 472,0. HPLC (Condición A), Tr: 5,51 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Ejemplo 411: ácido {[4-dec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de L-lisina

25 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {[4-dec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y L-lisina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco. M⁺(LC/MS(ESI)): 472,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,59 min (pureza de la HPLC: 99,4%).

Ejemplo 412: ácido {[4-dec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de trometamina (es decir (2-amino-2-hidroximetil)-1,3-propanodiol)

30 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {[4-dec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y tris (hidroximetil)amino metano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. M⁺(LC/MS(ESI)): 472,3. HPLC (Condición A), Tr: 5,58 min (pureza de la HPLC: 99,5%).

Ejemplo 413: ácido {[4-dec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de L-arginina

35 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {[4-dec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético y L-arginina proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco. M⁺(LC/MS(ESI)): 472,4. HPLC (Condición A), Tr: 5,55 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Ejemplo 414: {[4-dec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acetato de sodio

40 El mismo procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo 2 pero utilizando ácido {[4-dec-1-inilbencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético e hidróxido de sodio proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. M⁺(LC/MS(ESI)): 472,2. HPLC (Condición A), Tr: 5,54 min (pureza de la HPLC: 99,6%).

Ejemplo 415: Preparación de una formulación farmacéutica

Las formulaciones farmacéuticas que utilizan los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

45 Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas utilizando compuestos de fórmula (I), aunque se subraya que la presente invención no debe interpretarse como limitada a dichas formulaciones, las cuales figuran a continuación.

Formulación 1 - Comprimidos

Un derivado de metilenamida sustituido de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una cantidad menor de estearato de magnesio como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de derivado de metilenamida sustituido activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

5 Formulación 2 - Cápsulas

Un derivado de metilenamida sustituido de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso aproximada de 1:1. La mezcla se coloca en cápsulas de 250 mg (125 mg de derivado de metilenamida sustituido con cápsula).

Formulación 3 - Líquido

- 10 Se combinan un derivado de metilenamida sustituido de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma xantano (4 mg), se pasan a través de un tamiz U.S. con malla No. 10 y luego se mezclan con una solución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), sabor y color con agua y se agregan con agitación. Luego se agrega suficiente agua.

Formulación 4 - Comprimidos

- 15 Un derivado de metilenamida sustituido de fórmula (I), se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en un relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una cantidad menor de estearato de magnesio como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 300-600 mg (150-300 mg de derivado metilenamida sustituido activo) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 - Inyección

- 20 Un derivado de metilenamida sustituido de fórmula (I), se disuelve en un medio acuoso de solución salina estéril tamponada inyectable hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Ejemplo 416 : Ensayos biológicos

Los compuestos de fórmula (I) pueden someterse a los siguientes ensayos:

- (1) El ensayo enzimático de PTP
25 (2) El ensayo in vivo en ratones db/db

(1) Ensayo enzimático de PTP (ensayo in vitro)

Los ensayos para la determinación de la actividad inhibitoria de PTP de los compuestos de prueba son conocidos por los expertos en la técnica. Un ejemplo del tal ensayo se describe a continuación:

- 30 El ensayo enzimático de PTP tiene el objetivo de determinar el alcance de la inhibición de los PTP, por ejemplo, de PTP1B, SHP-1, SHP-2 o GLEPP-1 en presencia de un compuesto de prueba de fórmula (I). La inhibición se ilustra mediante los valores CI_{50} que denotan la concentración del compuesto de prueba necesaria para lograr una inhibición del 50% de dicho PTP usando la siguiente concentración del sustrato de PTP DiFMUP :

5 μ M DiFMUP para PTP1b;

20 μ M DiFMUP para SHP-1 y SHP-2;

- 35 30 μ M DiFMUP para GLEPP-1.

a) Clonación de PTP

La clonación y expresión del dominio catalítico de PTP1B, pueden llevarse a cabo como se describe en *J. Biol. Chem.* 2000,275(13), pp. 9792-9796.

b) Materiales y Métodos

- 40 El ensayo de DiFMUP permite seguir la defosforilación de DiFMUP (6,8-DiFluoro-4-MetilUmbeliferil Fosfato) - que es el sustrato de PTP - mediada por PTP en su producto de hidrólisis estable, es decir, DiFMU (6,8-difluoro-7-hidroxi coumarina). Debido a su pKa bastante bajo y su alto rendimiento cuántico, DiFMU permite medir las actividades de fosfatasa ácida y alcalina con gran sensibilidad.

- 45 Los ensayos se llevaron a cabo en un formato de placa de 96 pocillos, usando el núcleo catalítico de una PTP humana recombinante como la enzima y 6,8-DiFluoro-4-MetilUmbeliferil Fosfato (DiFMUP, Molecular Probes, D-

6567) como un sustrato. Los compuestos a probar se disolvieron en 100% de DMSO a una concentración de 2 mM. Las diluciones posteriores de los compuestos de prueba (para proporcionar una concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,001 μM) se llevaron a cabo en 100% de DMSO usando un Tecan Stand Alone Workstation. Se distribuyeron 5 μl de compuesto o vehículo diluido (100% de DMSO = testigo) en una placa de 96 pocillos negra Costar. Se agregaron 25 μl de DiFMUP diluido en la solución amortiguadora del ensayo (Tris HCl 20mM pH 7,5, 0,01% de IGEPAL CA-630, ácido etilendiaminatetracético 0,1mM, DL-Ditiotreitol 1mM), seguido por 20 μl de enzima PTP humana recombinante diluida en la solución amortiguadora del ensayo para iniciar la reacción enzimática. De forma alternativa, pueden agregarse 20 μl de enzima PTP humana recombinante diluida en solución amortiguadora de ensayo a las diluciones de compuesto o vehículo (distribuidos en una placa de 96 pocillos negra Costar), seguido por 25 μl de DiFMUP diluido en la solución amortiguadora de ensayo. La reacción se ejecutó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de leer la intensidad de fluorescencia (integral o intensidad) en un espectrofluorímetro PerKin-Elmer Víctor 2 (la excitación de 6,8-difluoro-7-hidroxi coumarina es a 355nm, la emisión a 460 nm, durante 0,1s). El porcentaje de inhibición se determina midiendo la ausencia de fluorescencia de ión relativa de un compuesto de prueba (inhibidor de PTP), es decir, con el disolvente solo (5% de DMSO). Los valores de Cl_{50} para inhibición se determinaron por triplicado.

Los compuestos de prueba de acuerdo con la fórmula (I) exhiben una inhibición (ilustrada mediante los valores de Cl_{50}) con respecto a PTP preferiblemente menor a 10 μM , más preferiblemente menor a 5 μM .

Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 10 exhibe un valor de Cl_{50} de 2,224 μM con respecto a PTP1B, un valor de Cl_{50} de 1,40 con respecto a GLEPP-1, un valor de Cl_{50} de 2,40 y 2,70 con respecto a SHP-1 y SHP-2.

El compuesto del ejemplo 4 exhibe un valor de Cl_{50} de 0,916 μM con respecto a PTP1B y un valor de Cl_{50} de 0,50 con respecto a GLEPP-1, un valor de Cl_{50} de 1 y 1,4 con respecto a SHP-1 y SHP-2.

(2) Ensayo in vivo en ratones db/db

El siguiente ensayo tiene el objetivo de determinar el efecto antidiabético de los compuestos de prueba de fórmula (I) en un modelo de glicemia postprandial en ratones db/db in vivo.

El ensayo se llevó a cabo de la siguiente forma:

Se hizo ayunar a un total de 24 ratones db/db (aproximadamente 8-9 semanas; obtenidos de IFFACREDO, l'Arbreste, Francia) durante 20 horas.

Se formaron 4 grupos, cada uno con 6 animales:

Grupo 1 : Se administró a los animales (vía oral) una dosis de 10 mg/kg de vehículo.

Grupo 2 : Se administró a los animales (vía oral) una dosis de 20 mg/kg de compuesto de prueba de acuerdo con la fórmula (I).

Grupo 3 : Se administró a los animales (vía oral) una dosis de 100 mg/kg de compuesto de prueba de acuerdo con la fórmula (I).

Grupo 4 : Se administró a los animales (vía oral) una dosis de 200 mg/kg de compuesto de prueba de acuerdo con la fórmula (I).

Después de la administración oral de los compuestos de fórmula (I) solubilizados o suspendidos en CarboxiMetilCelulosa (0,5%), Tween 20 (0,25%) y agua como vehículo, los animales tuvieron acceso a alimentos comerciales (D04, UAR, Villemoisson/Orge, Francia) ad libitum. El estado diabético de los ratones se verificó determinando el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del fármaco. Los niveles de glucosa en sangre e insulina sérica se determinaron a continuación 4 hrs después de la administración del fármaco.

La determinación del nivel de glucosa en sangre se llevó a cabo usando un glucómetro (Precision Q.I.D., Medisense, Abbot, ref. 212.62.31).

La determinación del nivel de insulina se llevó a cabo usando un kit ELISA (Crystal CHEM, Ref. INSK R020).

Los cambios en la glucosa en sangre e insulina sérica de los ratones tratados con el fármaco se expresaron como un porcentaje del testigo (grupo 1: ratones tratados con vehículo).

El tratamiento (vía oral) de los animales con compuestos de metilénamida sustituidos de fórmula (I), a una dosificación de 50 mg/kg, disminuyó el nivel de glucosa en sangre inducido por la ingesta de alimentos en aproximadamente 20-40%.

Por ejemplo, después de usar el compuesto del ejemplo 10, es decir, ácido{4-[(dodecilamino)carbonil]-bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, se determinaron las siguientes disminuciones en el nivel de glucosa en sangre así como también en el nivel de insulina:

Grupo de animales	Disminución de glucosa en sangre	±EEM	Disminución en insulina sérica	±EEM
Grupo 2	17	6	-2	7
Grupo 3	42	6	66	8
Grupo 4	48	4	89	2

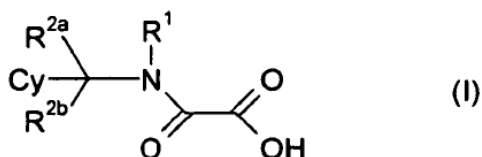
(EEM = Error estándar de la media)

Lista de referencias:

- American Journal of Medicine*, 60, 80 (1976) de Reaven et al;
- Metabolism*, 34,7 (1985) de Stout et al.;
- 5 -*Diabetes/Metabolism Reviews*, 5, 547 (1989) de Pyorala et al;
- European Journal of Endocrinology* 138, 269-274 (1998) de A. Dunaif;
- Endocrine Reviews* 18(6), 774-800 (1997);
- Diabetes Care*, 14, 173 (1991) de DeFronzo y Ferrannini;
- J. Mol. Med.* 78, 473-482 (2000) de A. Cheng et al.;
- 10 -*Current Opinion in Drug Discovery & Development* 3(5), 527-540 (2000);
- Molecular and Cellular Biology*, 5479-5489 (2000) de Lori Klaman et al.;
- Diabetes*, 40, 939 (1991) by McGuire et al.;
- J. Clinical Invest.*, 84, 976 (1989) de Meyerovitch et al;
- Metabolism*, 44, 1074, (1995) de Sredy et al.;
- 15 -*Curr. Opin. Chem. Biol*, 5(4), 416-23 (2001) de Zhang et al.;
- J. Biol. Chem.*, 275(52), 41439-46 (2000) de B Jorge J.D et al.;
- J. Neurosci. Res.*, 63(2), 143-150 (2001) de Pathre et al.;
- Mol. Brain. Res.*, 28(1), 110-16 (1995) de Shock L. P et al;
- Biochemical Pharmacology*, Vol. 60, 877-883, (2000) de Brian P. Kennedy et al.;
- 20 -*Leptin. Annu. Rev. Physiol.* 62 p. 413-437 (2000) de Ahima R. S. et al;
- Developmental Cell.*, vol.2, p. 497-503 (2002).

REIVINDICACIONES

1. Derivado de metilenamida sustituido de Fórmula (I):



5 así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_{12}), alqueno(C_2-C_{12}), alquino(C_2-C_{12}), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), alquil(C_1-C_{12})-arilo o alquil(C_1-C_{12})-heteroarilo, alqueno(C_2-C_{12})-arilo o -heteroarilo, alquino(C_2-C_{12})-arilo o -heteroarilo;

10 R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del otro del grupo que comprende o consiste en H o alquilo(C_1-C_{12});

Cy es:

a) un grupo tienilo o fenilo sustituido con cualquiera de los siguientes:

- un fenilo
- un grupo oxadiazol;
- 15 • 1 o 2 restos seleccionados del grupo que consiste en $-NH-CO-R^3$, $-SO_2-NR^3R^3$ o $-CO-NR^3R^3$, en el cual R^3 , R^3 se seleccionan independientemente de H y alquilo(C_1-C_{15});

b) fenilo sustituido con $B-R^4$, en donde B es un grupo etinilo y R^4 es alquil(C_1-C_{12}) fenilo;

c) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R^1 es $-CH_2-A$, siendo A fenilo o tienilo, opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, metoxi, hidroxilo, fenoxi, $-NO_2$ o trifluorometilo,

20 un tienilo, fenilo o bifenilo sustituido con $-SO_2R^3$, $-CO-NR^3R^3$ en el cual R^3 es H y R^3 es alquilo(C_7-C_{12}) o alquilo(C_7-C_{15}); o

d) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) o un grupo cicloalquilo,

25 un grupo fenilo o bifenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en $-NH-CO-R^3$, $-CO-NH-R^3$, o un grupo oxadiazol sustituido con R^3 , en donde R^3 es alquilo(C_7-C_{15}).

2. Derivados de metilenamida sustituidos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno H.

3. Un derivado de metilenamida sustituido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es H y R^3 se selecciona del grupo que consiste en dodecilo, octilo, pentadecilo, tridecilo o (2-etil)-hexilo.

30 4. Un derivado de metilenamida sustituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es A, siendo A arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (de 3-8 miembros) o cicloalquilo (de 3-8 miembros).

5. Un derivado de metilenamida sustituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes se selecciona del siguiente grupo:

ácido (bencil{4-[(dodecilamino)carbonil] bencil}amino)(oxo)acético

ácido oxo{{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético

35 ácido (bencil{4-[(pentadecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

ácido (bencil{4-[(tridecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

ácido [bencil(4-[(dodecil(metil)amino)carbonil]bencil)amino](oxo)acético

ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético

- ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{3-(trifluorometil)bencil}amino}(oxo)acético
- ácido {bencil[4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}anilino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-pentilbencil}amino](oxo)acético
- 5 ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{1-feniletil}amino](oxo)acético
- ácido (bencil{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- ácido ((3-cianobencil){3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- ácido {{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{4-(trifluorometil)bencil}amino}(oxo)acético
- ácido [(3-cianobencil){3'-[(octilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil]amino)-(oxo)acético
- 10 ácido [(4-clorobencil){3'-[(octilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil]amino)-(oxo)acético
- ácido {{{3'-[(octilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético
- ácido [(3-cianobencil){3'-[(dodecilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil]-amino)-(oxo)acético
- ácido [(4-clorobencil){3'-[(dodecilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil]-amino)-(oxo)acético
- ácido {{{3'-[(dodecilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-4-il}metil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino}(oxo)acético
- 15 ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-metoxibencil}amino](oxo)acético
- ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-metoxibencil}amino](oxo)acético
- ácido {{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{3-(trifluorometil)bencil}amino}(oxo)acético
- ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{2-fluorobencil}amino](oxo)acético
- ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{2-piridinilmetil}amino](oxo)acético
- 20 ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{3-tienilmetil}amino](oxo)acético
- ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-hidroxibencil}amino](oxo)acético
- ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-fenoxibencil}amino](oxo)acético
- ácido ((1,3-benzodioxol-5-ilmetil){4-[(dodecilamino)carbonil]-bencil}amino)-(oxo)-acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{2-fluorobencil}amino](oxo)acético
- 25 ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-fenoxibencil}amino](oxo)acético
- ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{2-tienilmetil}amino](oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{isopropil}amino](oxo)acético
- ácido ((3,5-diclorobencil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- ácido (2,3-dihidro-1H-inden-1-il{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- 30 ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-piridinilmetil}amino](oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{3-piridinilmetil}amino](oxo)acético
- ácido ((4-cianobencil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{1,3-tiazol-2-ilmetil}amino](oxo)acético
- ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-piridinilmetil}amino](oxo)acético
- 35 ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{3-piridinilmetil}amino](oxo)acético
- ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{3-hidroxibencil}amino](oxo)acético
- ácido ((4-cianobencil){3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)(oxo)acético

- ácido [[3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{1,3-tiazol-2-ilmetil)amino}(oxo)acético
- ácido ((1,3-benzodioxol-5-ilmetil){3-[(dodecilamino)carbonil]-bencil]amino)-(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{2-piridinilmetil)amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{3-tienilmetil)amino}(oxo)acético
- 5 ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-hidroxi-bencil)amino}(oxo)acético
- ácido [ciclopentil{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino}(oxo)acético
- ácido [bencil{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino}(oxo)acético
- ácido [[{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil]{4-metoxibencil)amino}-(oxo)-acético
- ácido [[{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil]{2-fluorobencil)amino}(oxo)acético
- 10 ácido [[{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil]{4-fenoxibencil)amino}-(oxo)-acético
- ácido [[{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil]{3-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido [(3-clorobencil){5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil}metil)amino}(oxo)acético
- ácido [[{4'-[(dodecilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il}metil]{2-(trifluorometoxi bencil)amino}(oxo)acético
- ácido [[{4'-[(dodecilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il}metil]{3-fenoxibencil)-amino}(oxo)acético
- 15 ácido [[{4'-[(dodecilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il}metil]{3-(trifluorometoxi)-bencil]amino}(oxo)acético
- ácido [[{4'-[(octilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il}metil]{4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-(trifluorometil)fenil]amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{2-metoxifenil)amino}(oxo)acético
- ácido N-(carboxicarbonil)-N-{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-L-fenilalanina
- 20 ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{3-fenoxifenil)amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{4-yodofenil)amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-amino}(oxo)acético
- ácido ((2,4-diclorobencil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{1-fenilpropil)amino}(oxo)acético
- 25 ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{2-metoxibencil)amino}(oxo)acético
- ácido [(1R)-1-(4-clorofenil)etil]{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)-(oxo)acético
- ácido ((3,4-diclorobencil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino}(oxo)acético
- ácido ((1-benzotien-3-ilmetil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino}(oxo)acético
- 30 ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{(1S)-1-feniletil]amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]{(1R)-1-feniletil]amino}(oxo)acético
- ácido N-(carboxicarbonil)-N-{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-D-fenilalanina
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]fenil]{4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]fenil]{4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- 35 ácido [[{3,5-diclorobencil]4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido [[{3,5-diclorobencil]4-(tridecanoilamino)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir,

1-desoxi-1-(metilamino)glucitol).

6. Un derivado de metilenamida sustituido seleccionado del siguiente grupo:

- ácido {(4-[[dodecil(metil)amino]carbonil]bencil)[4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido ([1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidinil]{4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}-amino)-(oxo)acético
- 5 ácido ({[1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil}{4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- ácido oxo{[4-(tridecanoilamino)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}acético
- ácido [bencil(4-[[4-(hexiloxi)benzoil]amino]bencil)amino](oxo)acético
- ácido oxo{[4-(trifluorometil)bencil][4-(10-undecenoilamino)bencil]amino}acético
- ácido oxo{[4-[(9E)-9-tetradecenoilamino]bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}acético
- 10 ácido {[4-[(2-hidroxidodecil)amino]bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)-acético
- ácido oxo{[4-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-amino}-acético
- ácido {[5-[[dodecilamino]sulfonil]-2-tienil]metil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil]{[1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-4-piperidinil]metil}amino}(oxo)acético
- ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil](2-carboxi-1-feniletíl)amino}(oxo)acético
- 15 ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil](2-metoxi-1-metiletíl)amino}(oxo)acético
- ácido (4-bromo{4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}anilino)(oxo)acético
- ácido ([2-(3-clorofenil)etil]{4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil][2-(3-metoxifenil)etil]amino}(oxo)acético
- ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil]{(d,l)-trans-2-fenilciclopropil]amino}-(oxo)acético
- 20 ácido ((d,l)-trans-2-(benciloxi)ciclopentil]{4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}-amino)-(oxo)acético
- ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil](4-fenoxianilino)-(oxo)acético
- ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil](1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino}-(oxo)acético
- ácido ((1-bencil-4-piperidinil){4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil][2-(4-fenoxifenil)etil]amino}(oxo)acético
- 25 ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil][2-(2-fenoxifenil)etil]amino}(oxo)acético
- ácido ((2-,1',1'-bifenil)-4-iletíl){4-[[dodecilamino]carbonil]bencil }amino}(oxo)acético
- ácido (([1,1'-bifenil]-3-ilmetil){4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- ácido (3-(benciloxi){4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}anilino)(oxo)acético
- ácido ([4-(benzoilamino)bencil]{4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}amino)(oxo)acético
- 30 ácido N-(carboxicarbonil)-N-{4-[[dodecilamino]carbonil]bencil}-3-fenil-beta-alanina
- ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil][4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido {[4-[[dodecilamino]carbonil]bencil][1-(1-naftil)etil]amino}(oxo)acético
- ácido {[3-[[dodecilamino]carbonil]bencil][4-(metilsulfonil)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido {bencil[(3'-[[2,2-difeniletíl]amino]carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-amino}(oxo)acético
- 35 ácido {(3-cianobencil)[(3'-[[2,2-difeniletíl]amino]carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino}(oxo)acético
- ácido {(4-clorobencil)[(3'-[[2,2-difeniletíl]amino]carbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino}(oxo)acético
- ácido {[[3'- [[2,2-difeniletíl]amino]carbonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil][4-(trifluoro-metil)bencil]amino}(oxo)acético

- ácido ((3-cianobencil)[{3'-{[(2-(4-fenoxifenil)etil]amino}carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino)(oxo)acético
- ácido oxo{{3'-{[(2-(4-fenoxifenil)etil]amino}carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]metil}-[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético
- ácido {(3-cianobencil)[{3'-{[(3-fenilpropil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino)(oxo)acético
- 5 ácido {bencil[{{3'-{[(4-pentilbencil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino)-(oxo)acético
- ácido {(3-cianobencil)[{3'-{[(4-pentilbencil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]amino}(oxo)acético
- ácido {(4-clorobencil)[{3'-{[(4-pentilbencil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]amino}(oxo)acético
- ácido oxo{ [(3'-{[(4-pentilbencil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]metil][4-(trifluoro-metil)bencil]amino}acético
- ácido oxo{{3'-{[(4-fenilbutil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]metil}[4-(trifluoro-metil)bencil]amino}acético
- 10 ácido {(3-cianobencil)[{3'-{[(2-mesitiletil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]amino}(oxo)acético
- {{4-clorobencil)[{3'-{[(2-mesitiletil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]amino}(oxo)acético
- ácido {{{3'-{[(2-mesitiletil)amino]carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]metil}[4-(trifluoro-metil)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido ((4-clorobencil)[{3'-{[(2-(4-metoxifenil)etil]amino}carbonil}[1,1'-bifenil]-4-il]metil]amino)(oxo)acético
- ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[4-(metilsulfonil)bencil]amino}(oxo)acético
- 15 ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]-amino)(oxo)acético
- ácido 4-[(carboxicarbonil){3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)metil]benzoico
- ácido {{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[4-[hidroxi(oxido)amino]bencil]-amino)(oxo)acético
- ácido {{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]-amino)(oxo)acético
- ácido 3-[(carboxicarbonil){3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)metil]benzoico
- 20 ácido 5-[(carboxicarbonil){3-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)metil]-2-tio-fenocarboxílico
- ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[4-[hidroxi(oxido)amino]-bencil]-amino)-(oxo)acético
- ácido 4-[(carboxicarbonil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)metil]benzoico
- ácido 5-[(carboxicarbonil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)metil]-2-tiofenocarboxílico
- ácido {[4-(dimetilamino)bencil][4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)(oxo)acético
- 25 ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-amino)(oxo)acético
- ácido {{3-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-amino)(oxo)acético
- ácido 3-[(carboxicarbonil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)metil]benzoico
- ácido {{{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil]metil}[3-[hidroxi(oxido)amino]-bencil]-amino)(oxo)acético
- ácido {{{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil]metil}[4-(metilsulfonil)-bencil]-amino}(oxo)acético
- 30 ácido 4-[(carboxicarbonil){5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil]metil]-amino)-metil] benzoico
- ácido {{{5-[(dodecilamino)sulfonil]-2-tienil]metil}[6-(trifluorometil)-3-piidinil]-metil]amino)(oxo)acético
- ácido {{{1-[(ciclohexilamino)carbonil]-4-piperidinil]metil}[4-[(dodecilamino)-carbonil]bencil]amino)(oxo)acético
- ácido ((1-[[4-(dimetilamino)anilino]carbonil]-4-piperidinil]metil)[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil]amino)(oxo)acético
- 35 ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[1-(1-hexanoil-4-piperidinil)metil]-amino)-(oxo)acético
- ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[1-(3-yodobenzoil)-4-piperidinil]metil]-amino)(oxo)acético
- ácido {{{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}[1-{(2E)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-2-propenoil]-4-piperidinil]metil]amino}(oxo)acético

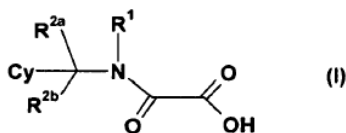
- ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{[1-(2-quinoxaliniilcarbonil)-4-piperidinil]-metil}amino}(oxo)acético
- ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]fenil}{2-(metoxicarbonil)bencil]-amino}(oxo)acético
- ácido ((4-yodobencil){ 4'-([2-(4-fenoxifenil)etil]amino)carbonil}-1,1'-bifenil-4-il]metil}amino}(oxo)acético
- ácido {{{4'-[(dodecilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il]metil}{[4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-il]metil}amino}(oxo)acético
- 5 ácido oxo[[4'-[(4-pentilbencil)amino]carbonil]-1,1'-bifenil-4-il]metil}(3-fenoxibencil)amino]acético
- ácido (((4'-[(dodecilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il]metil){[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-1-4-il]metil}amino}(oxo)acético
- ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-(oxo)acético
- 10 ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-(oxo)acético ácido, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- ácido ((1,2-difeniletíl){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{2-isopropoxifenil}amino](oxo)acético
- ácido ((3-cloro-2-metilfenil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino}(oxo)acético
- ácido 4'-((carboxicarbonil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino)-1,1'-bifenil-2-carboxílico
- 15 ácido [[2-(4-clorofenil)propil]{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino}(oxo)acético
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{4-isopropoxifenil}amino](oxo)acético
- ácido [[4-(benciloxifenil){4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino}(oxo)acético
- ácido [[2-(2,6-diclorofenil)etil]{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino}(oxo)acético
- ácido {{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-amino)-(oxo)acético
- 20 ácido {{{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}{2-(3-fluorofenil)etil}amino}(oxo)acético
- ácido ([[1S]-1-(4-clorofenil)etil]{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino}(oxo)-acético
- ácido [[3-(benciloxi)fenil]{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}amino}(oxo)acético
- ácido ([[2-butil-1-benzofuran-3-il]metil]{4-[(dodecilamino)carbonil]bencil}-amino}(oxo)acético
- ácido {{(3-clorobencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
- 25 ácido {{(3-clorobencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-l-(metilamino)glucitol)
- ácido {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}{4-(tridecanoilamino)bencil]-amino}(oxo)acético
- ácido {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}{4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
- 30 ácido {{ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]metil}{4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metil-amino)glucitol)
- ácido [[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)-acético
- ácido {[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)-acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-l-(metilamino)glucitol)
- ácido oxo{{{(1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético
- 35 ácido ((1R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- ácido oxo{[4-(trifluorometil)fenil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-acético
- ácido oxo{[4-(trifluorometil)fenil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- 40 ácido oxo{{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético

- ácido oxo{{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)-glucitol)
- ácido {{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
- 5 ácido {{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- ácido [[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido [[2-(3-clorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- ácido [[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)acético
- 10 ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)-acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- ácido [[4-[(dodecilamino)carbonil]bencil](2-hidroxi-1-feniletil)amino}(oxo)acético
- ácido oxo{{4-[(9Z)-tetradec-9-enoilamino]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}-acético
- ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-amino}acético
- 15 ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino]-acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]amino]-acético
- ácido oxo[[4-(trifluorometil)bencil][4-(5-undecil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]amino]-acético ácido, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- 20 ácido {{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido {{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido {{4-[(4-hexilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)
- ácido oxo{{4-[(4-propilfenil)etnil]bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}acético
- 25 ácido [[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido [[2-(2-fluorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido [[2-(2-fluorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido [[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido [[2-(3,4-diclorofenil)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- 30 ácido [[2-(3,4-diclorofenil)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
- ácido [[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido [[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido [[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil][4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-amino}acético
- 35 ácido oxo{5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-amino}acético
- ácido [4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil](5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)amino}-(oxo)acético
- ácido {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)acético
- ácido {(1,1'-bifenil-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)-acético
- 40 ácido {(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-(oxo)-acético

- ácido {(1-benzotien-3-ilmetil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)-acético
 ácido {(1-benzotien-3-ilmetil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)-acético
 ácido oxo{[2-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}-acético
 ácido oxo{[2-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}acético
 5 ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil][2-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)-acético
 ácido oxo{[3-(trifluorometil)bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-amino}-acético
 ácido oxo{[3-(trifluorometil)bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-amino}-acético
 ácido {[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil][3-(trifluorometil)bencil]amino}-(oxo)-acético
 ácido {(2-metoxibencil)[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
 10 ácido {(2-metoxibencil)[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)-acético
 ácido {(2-metoxibencil)[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
 ácido oxo{[4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil][4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acético
 ácido oxo{[4-[(trifluorometil)sulfonil]bencil][3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-bencil]amino}acético
 ácido ([4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil][4-[(trifluorometil)-sulfonil]bencil]-amino)(oxo)acético
 15 ácido {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
 ácido {1,3-benzodioxol-5-il[3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
 ácido {1,3-benzodioxol-5-il[4-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]amino}(oxo)acético
 ácido {[4-[(4-hexilfenil)etinil]bencil]{1-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino}(oxo)acético
 ácido {[3-[(4-hexilfenil)etinil]bencil][4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético.

20

7. Derivado de metilnamida sustituido de Fórmula (I):



así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

- 25 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_{12}), alqueno(C_2-C_{12}), alquino(C_2-C_{12}), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), alquil(C_1-C_{12})-arilo o alquil(C_1-C_{12})-heteroarilo, alqueno(C_2-C_{12})-arilo o -heteroarilo, alquino(C_2-C_{12})-arilo o -heteroarilo;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del otro del grupo que comprende o consiste en H o alquilo(C_1-C_{12});

30 Cy es:

a) un grupo tienilo o fenilo sustituido con cualquiera de los siguientes:

- un fenilo
 - un grupo oxadiazol;
 - 1 o 2 restos seleccionados del grupo que consiste en $-NH-CO-R^3$, $-SO_2-NR^3R^3$ o $-CO-NR^3R^3$, en el cual R^3 , R^3 se seleccionan independientemente de H y alquilo(C_1-C_{15});
- 35

b) fenilo sustituido con $B-R^4$, en donde B es un grupo etinilo y R^4 es alquil(C_1-C_{12}) fenilo;

c) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R^1 es $-CH_2-A$, siendo A fenilo o tienilo, opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, metoxi, hidroxilo, fenoxi, $-NO_2$ o trifluorometilo,

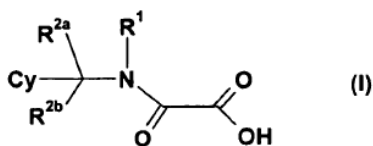
un tienilo, fenilo o bifenilo sustituido con $-SO_2R^3$, $-CO-NR^3R^3$ en el cual R^3 es H y R^3 es alquilo(C_7-C_{12}) o alquilo(C_7-C_{15}); o

5 d) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) o un grupo cicloalquilo,

un grupo fenilo o bifenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en $-NH-CO-R^3$, $-CO-NH-R^3$, o un grupo oxadiazol sustituido con R^3 , en donde R^3 es alquilo(C_7-C_{15}), particularmente alquilo(C_8-C_{15}) y más particularmente, un grupo dodecilo;

10 o de acuerdo con la reivindicación 6, para utilizar como medicamento.

8. Uso de un derivado de metilenamida sustituido de acuerdo con la fórmula (I):



así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

15 R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C_1-C_{12}), alquenoilo(C_2-C_{12}), alquinoilo(C_2-C_{12}), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), alquilo(C_1-C_{12})-arilo o alquil(C_1-C_{12})-heteroarilo, alquenoil(C_2-C_{12})-arilo o -heteroarilo, alquinoil(C_2-C_{12})-arilo o -heteroarilo;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del otro del grupo que comprende o consiste en H o alquilo(C_1-C_{12});

20 Cy es:

a) un grupo tienilo o fenilo sustituido con cualquiera de los siguientes:

- un fenilo
- un grupo oxadiazol;
- 1 o 2 restos seleccionados del grupo que consiste en $-NH-CO-R^3$, $-SO_2-NR^3R^3$ o $-CO-NR^3R^3$, en el cual R^3 , R^3 se seleccionan independientemente de H y alquilo(C_1-C_{15});

25

b) fenilo sustituido con $B-R^4$, en donde B es un grupo etinilo y R^4 es alquil(C_1-C_{12}) fenilo;

c) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R^1 es $-CH_2-A$, siendo A fenilo o tienilo, opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, metoxi, hidroxilo, fenoxi, $-NO_2$ o trifluorometilo,

un tienilo, fenilo o bifenilo sustituido con $-SO_2R^3$, $-CO-NR^3R^3$ en el cual R^3 es H y R^3 es alquilo(C_7-C_{12}) o alquilo(C_7-C_{15}); o

30

d) cuando R^{2a} y R^{2b} son cada uno H y R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) o un grupo cicloalquilo,

un grupo fenilo o bifenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en $-NH-CO-R^3$, $-CO-NH-R^3$, o un grupo oxadiazol sustituido con R^3 , en donde R^3 es alquilo(C_7-C_{15}), particularmente alquilo(C_8-C_{15}) y más particularmente, un grupo dodecilo;

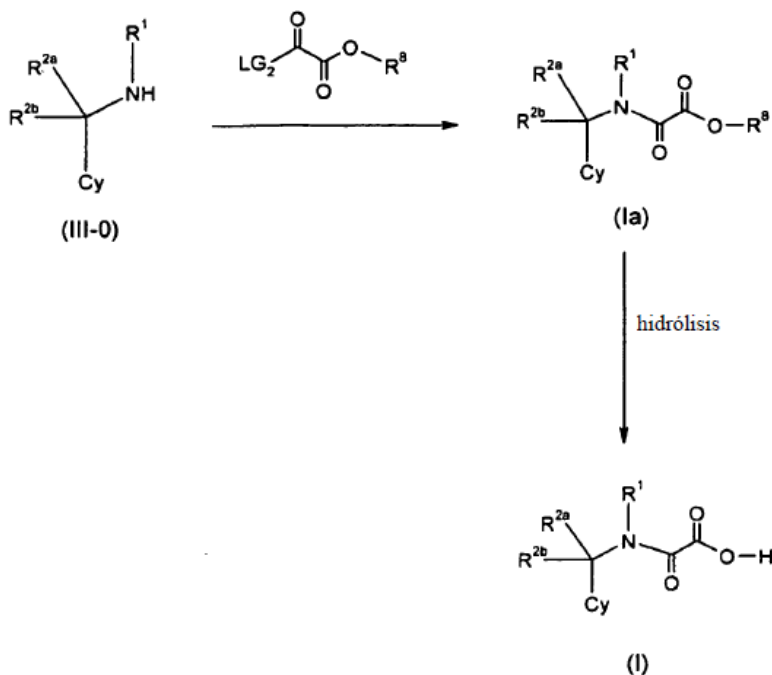
35

o de acuerdo con la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglicemia, que comprenden diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP) o para regulación del apetito.

40 9. Uso de un derivado de metilenamida sustituido de acuerdo con la reivindicación 8 para la preparación de una composición farmacéutica para la modulación de la actividad de PTP.

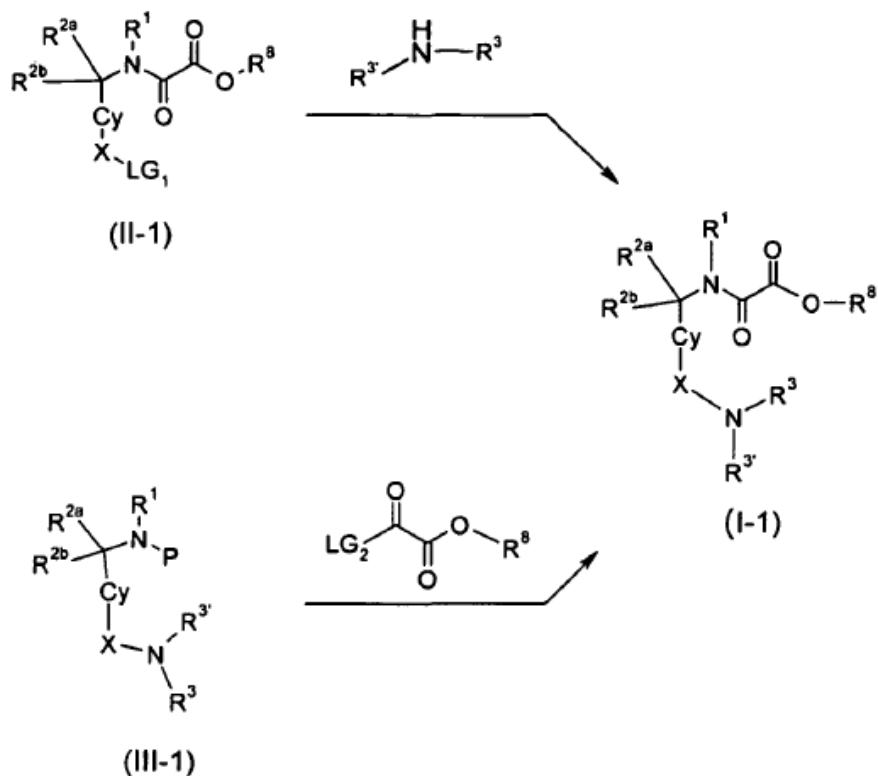
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde PTP es PTP1B.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha modulación consiste en la inhibición de PTP1B.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por PTP1B.
13. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de metilnamida sustituido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende también al menos un fármaco complementario seleccionado del grupo que consiste en insulina, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de alfa-glucosidasas, agentes de sulfonilurea, biguanidas (por ejemplo, metformina), tiazolidinas, agonistas de PPAR, inhibidores de c-Jun Quinasa o GSK-3.
- 10 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho fármaco complementario se selecciona del grupo que consiste en una insulina de rápida acción, una insulina de acción intermedia, una insulina de acción prolongada, una combinación de insulinas de acción intermedia y rápida, Minalrestat, Tolrestat, Sorbinil, Metosorbinil, Zopolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Imirestat, Ponalrestat, ONO-2235, GP-1447, CT-112, BAL-ARI 8, AD-5467, ZD5522, M-16209, NZ-314, M-79175, SPR-210, ADN 138, o SNK-860, Miglitol, Acarbosa, Glipizida, Gliburida, Clorpropamida, Tolbutamida, Tolazamida o Glimepirida.
- 15 16. Un método de preparación de un derivado de metilnamida sustituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la etapa de acoplamiento entre el derivado de amina de fórmula (III-0) y un éster de fórmula $LG_2-CO-CO-OR^8$ y posteriormente una hidrólisis:



20 en donde Cy, R^1 , R^{2a} , R^{2b} son como se definió anteriormente, R^8 es un alquilo o cicloalquilo (C_1-C_6) y LG_2 es un grupo saliente seleccionado de Cl, N-hidroxisuccinimida o benzotriazol-1-ilo.

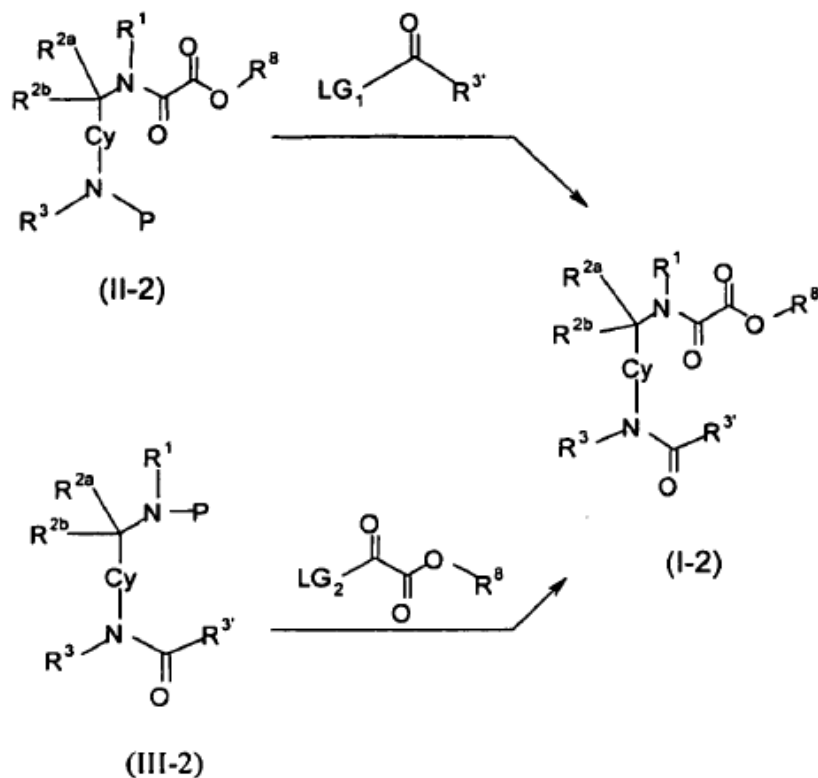
17. Un método de preparación de un derivado de metilnamida sustituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa de proporcionar el éster de fórmula (I-1) correspondiente:



en donde X es $-CO-$ o $-SO_2-$, LG_1 es Cl, OH, -Obn, O-Alquilo u O-Alquilarilo y LG_2 se selecciona de Cl, N-hidroxisuccinimida o benzotriazol-1-ilo, R^8 es un alquilo o cicloalquilo (C_1-C_6), P es H o un grupo protector seleccionado de Boc o Fmoc, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 y $R^{3'}$ son como se definió anteriormente;

5 y una etapa posterior de hidrólisis que proporciona el derivado de metilnamida de fórmula (I).

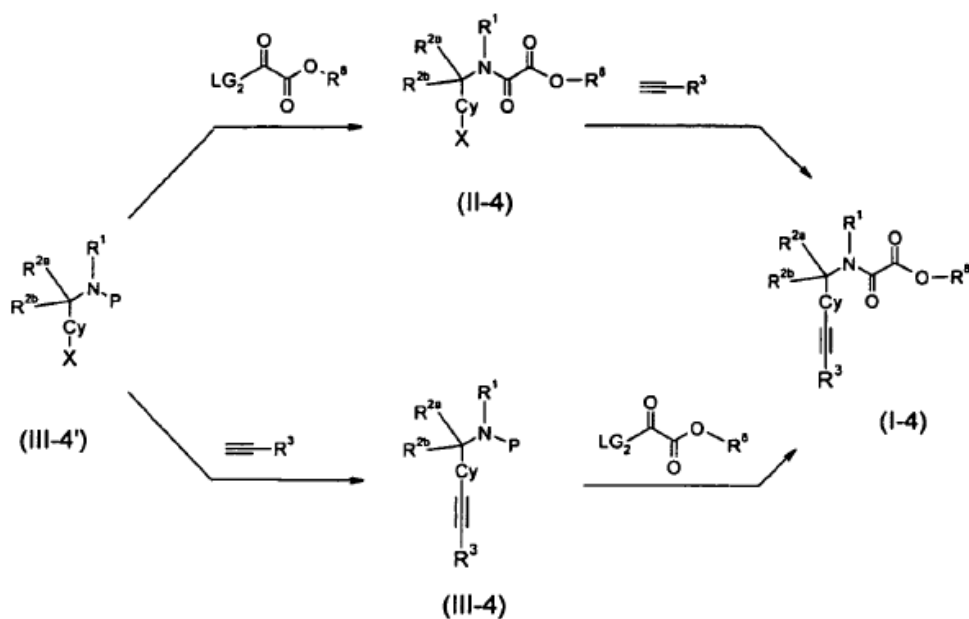
18. Un método de preparación de un derivado de metilnamida de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde Cy tiene la misma definición que en el punto (a), (b) o (d) de la reivindicación 1, que comprende la etapa de proporcionar el éster de fórmula (I-2) correspondiente:



en donde LG₁ es Cl, OH, OBn, O-Alquilo u O-Alquilarilo y LG₂ se selecciona de Cl, N-hidroxisuccinimida o benzotriazol-1-ilo, R⁸ es un alquilo o cicloalquilo C₁-C₆, P es H o un grupo protector seleccionado de Boc o Fmoc, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³ y R^{3'} son como se definió anteriormente,

5 y una etapa posterior de hidrólisis, que proporciona el derivado de metilnamida de fórmula (I).

19. Un método de preparación de un derivado de metilnamida sustituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde Cy tiene la misma definición que en el punto (a) o (b) de la reivindicación 1, que comprende la etapa de proporcionar el éster de fórmula (I-4) correspondiente:



en donde X es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en Br, I Cl o un grupo saliente tal como –OSO₂CF₃, R⁸ es un grupo alquilo, LG₂ se selecciona de Cl, N-hidroxisuccinimida o benzotriazol-1-ilo, P es H o un grupo protector seleccionado de Boc o Fmoc, R¹, R^{2a}, R^{2b} y R³ son como se definió anteriormente;

y una etapa posterior de hidrólisis, que proporciona el derivado de metilenamida de fórmula (I).