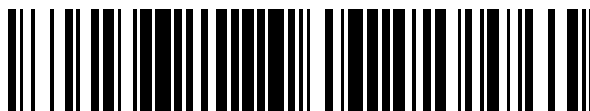


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 645**

51 Int. Cl.:

C07C 311/18	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)
A61K 31/216	(2006.01)	C07C 311/29	(2006.01)
A61K 31/235	(2006.01)	C07D 213/36	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)	C07D 213/55	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	C07D 333/24	(2006.01)
A61K 31/4436	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61P 5/20	(2006.01)	C07D 333/34	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)	C07D 213/83	(2006.01)
A61P 17/14	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09758319 .9**
96 Fecha de presentación: **02.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2292592**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2011**

54 Título: **Compuesto de sulfonamida y su aplicación**

30 Prioridad:
05.06.2008 US 58985

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.11.2012

73 Titular/es:
ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION (100.0%)
1-105 Kanda Jinbocho Chiyoda-ku
Tokyo 101-8101, JP

72 Inventor/es:
OGAWA, MASAMI;
KITAGAWA, KAZUHIKO;
SHIRAHASHI, HIROMITSU y
KURIBAYASHI, SATOMI

74 Agente/Representante:
DURÁN MOYA, Carlos

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).

ES 2 390 645 T3

DESCRIPCIÓN

Compuesto de sulfonamida y su aplicación

5 [Sector técnico]

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de sulfonamida. Más específicamente, la presente invención se refiere a la utilización de compuestos de sulfonamida que son útiles como componente efectivo de un medicamento.

10

[Antecedentes de la técnica]

15

La osteoporosis se define como un "trastorno caracterizado por una resistencia ósea reducida y alto riesgo de fractura ósea". La fractura ósea se produce a menudo en la región metafisaria de huesos de las extremidades o en la columna. En particular, la fractura del cuello femoral, fractura vertebral, fractura radial distal y fractura humeral proximal son las cuatro fracturas principales causadas por la osteoporosis. En general, debido a la frágil naturaleza de un hueso, la fractura ósea acompañada por osteoporosis no puede curarse completamente mediante un tratamiento. Además, existe otro problema porque no puede obtenerse un nivel suficiente de fijación, ni siquiera cuando se lleva a cabo osteosíntesis. Además, diversos tipos de complicaciones graves tales como debilidad muscular, contractura articular, úlcera de decúbito, demencia, infección del tracto urinario, función cardiopulmonar alterada y similares pueden producirse fácilmente debido a la inactividad del cuerpo humano que sigue a la fractura. Aún más, no se puede evitar un ciclo desfavorable en el que la aparición simultánea de atrofia ósea por inactividad causa un avance adicional de la osteoporosis.

20

25

Tal como se ha descrito anteriormente, la fractura ósea que está acompañada por osteoporosis altera la calidad de vida (CDV) de los pacientes, y también tiene un efecto significativo sobre el pronóstico. Al mismo tiempo, impone problemas sociales significativos relacionados con la asistencia a pacientes y alto coste médico, etc. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento de osteoporosis es acelerar la formación de hueso, de modo que aumente la masa ósea y se prevenga la fractura del hueso.

30

35

Hasta ahora, como agente profiláctico y/o terapéutico para osteoporosis, se han utilizado clínicamente una preparación de estrógenos, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM) como raloxifeno, etc., una preparación de calcitonina como elcatonina, etc., y una preparación de bisfosfonato como alendronato, etc. La mayoría de estas preparaciones contribuyen a aumentar la densidad mineral ósea durante el proceso de remodelación ósea, inhibiendo la resorción ósea. Recientemente, la excelente eficacia de una preparación de hormona paratiroidea (PTH), que restaura una dimensión ósea perdida estimulando activamente la formación ósea, está siendo objeto de nueva atención.

40

A una paciente que tiene osteoporosis postmenopáusica que ya había padecido fractura de cuerpo vertebral, se le administró PTH (20 µg) por vía subcutánea todos los días durante 19 meses, como promedio. Como resultado, la densidad mineral ósea se incrementó hasta un 9,7% en la columna lumbar (el 1,1% para el grupo de administración de placebo), y un 2,8% en el cuello del fémur (el -0,7% para el grupo de administración de placebo). Además, la frecuencia de aparición de nuevas fracturas de cuerpo vertebral se inhibió hasta un 65% y la frecuencia de aparición de fracturas no del cuerpo vertebral también se inhibió hasta un 53% [Documento no de patente No. 1].

45

Considerando que el efecto inhibidor de un agente para inhibir la resorción ósea, tal como bisfosfonato, raloxifeno y similares, en una fractura de cuerpo vertebral es de aproximadamente el 50% cuando se administra durante de 3 a 4 años, se cree que el efecto inhibidor de fractura ósea de PTH es muy potente. De hecho, a partir de un ensayo comparativo en el que PTH (20 µg, inyección subcutánea todos los días) o alendronato (ALN; 10 mg, administración oral todos los días) se administró a una paciente que tenía osteoporosis postmenopáusica, se descubrió que la densidad mineral ósea de la columna lumbar aumentaba hasta un 10,3% para el grupo de administración de PTH 18 meses después de la administración, mientras que solamente se reconoció un aumento del 5,5% para el grupo de administración de ALN [Documento no de patente No. 2], indicando de este modo una potente eficacia que no se había obtenido a partir de compuestos farmacéuticos previos. Sin embargo, la preparación de PTH es una preparación peptídica y es necesario inyectarla por vía subcutánea al sujeto todos los días. Por lo tanto, como método de administración para pacientes que padecen osteoporosis, que son de forma predominante personas de edad avanzada, éste no es necesariamente un método conveniente. Por dichas razones, se han realizado varios intentos de proporcionar cumplimiento de la dosificación y comodidad para pacientes, tales como el desarrollo de una preparación que puede administrarse una vez a la semana (Documento no de patente No. 3), el desarrollo de una preparación de administración intranasal (Documento no de patente No. 4), etc. Un estudio relacionado con un antagonista de un receptor sensible al calcio es uno de dichos intentos.

60

65

El receptor sensible al calcio (CaSR) es un receptor acoplado a una proteína G que fue clonado en 1993, y desempeña un papel esencial para el control de la secreción de PTH en la glándula paratiroides. La activación de CaSR por calcio (Ca) extracelular inhibe la secreción de PTH mediante la activación de la proteína Gq [Documento no de patente No. 5]. A este respecto, se presentó una idea de producir una preparación que pueda promover la secreción de PTH inhibiendo la función de CaSR. De hecho, el primer antagonista de CaSR fue descrito por Gowen

y otros (Documento no de patente No. 6). Como resultado de la administración oral única de un antagonista de CaSR denominado como NPS2143 a una rata, Gowen y otros confirmaron que la concentración de PTH en sangre aumenta de forma continua. Además, después de la administración oral de NPS2143 a una rata modelo que tenía osteoporosis (rata con el ovario extirpado) todos los días durante ocho semanas, también aprendieron que la formación ósea evaluada mediante morfometría ósea aumenta pero la densidad mineral ósea seguía siendo casi la misma. Mientras tanto, cuando se administran NPS2143 y estrógeno conjuntamente, el aumento de la resorción ósea que se descubrió para la administración de NPS2143 solo, se inhibía, e incluso en comparación con un grupo al que se le administró estrógeno solo, se descubrió un aumento significativo de la densidad mineral ósea. En general, se cree que la administración intermitente de PTH aumenta la densidad mineral ósea, mientras que la administración continua de PTH la reduce [Documento no de patente No. 7]. Como tal, se consideró que la razón por la cual no se descubrió actividad de aumento de la densidad mineral ósea cuando solamente se administraba NPS2143 se debe a la persistente actividad de aumento de la concentración de PTH en sangre por los compuestos. Por lo tanto, a diferencia de NPS2143, un antagonista ideal para CaSR tiene, preferentemente, una actividad transitoria de aumento de la concentración de PTH en sangre. Además, un requisito esencial para un antagonista ideal para CaSR incluye una excelente seguridad sin tener toxicidad celular, mutagenicidad, interacción con fármacos, etc. Sin embargo, en el momento presente no hay ningún antagonista para CaSR que esté aprobado como preparación farmacéutica por las autoridades.

Mientras tanto, como compuesto que tiene una función similar a los compuestos de la presente invención, se han dado a conocer los que se dan a conocer en los siguientes documentos de patente. Sin embargo, estos son todos diferentes de los compuestos de la presente invención en términos de características de estructura química.

[Bibliografía de la técnica anterior]

[Documento no de patente]

[Documento no de patente No. 1] Neer RM., y otros, N. Engl. J. Med. 344. 1434-1441. 2001.

[Documento no de patente No. 2] McClung MR., y otros, Arch. Intern. Med. 165. 1762-1768. 2005.

[Documento no de patente No. 3] Miki T., y otros, J. Bone Mineral Metab. 22. 569-576. 2004.

[Documento no de patente No. 4] Matsumoto T., y otros, Osteoporosis Int. 17. 1532-1538. 2006.

[Documento no de patente No. 5] Brown EM., y otros, Nature. 366. 575-580. 1993.

[Documento no de patente No. 6] Gowen M., y otros, J. Clin. Invest. 105. 1595-1604. 2000.

[Documento no de patente No. 7] Uzawa T., y otros, Bone 16. 477-484. 1995.

[Documento de patente]

[Documento de patente No. 1] folleto de Publicación internacional No. WO97/37967

[Documento de patente No. 2] folleto de Publicación internacional No. WO02/14259

[Documento de patente No. 3] folleto de Publicación internacional No. WO04/69793

[Documento de patente No. 4] folleto de Publicación internacional No. WO04/106296

[Documento de patente No. 5] folleto de Publicación internacional No. WO04/041775

[Documento de patente No. 6] folleto de Publicación internacional No. WO04/017908

El documento US 6.022.894 da a conocer compuestos calcilíticos particulares que son capaces de inhibir la actividad del receptor de calcio y diversas utilidades de dichos compuestos.

[Características de la invención]

[Problemas a resolver por la invención]

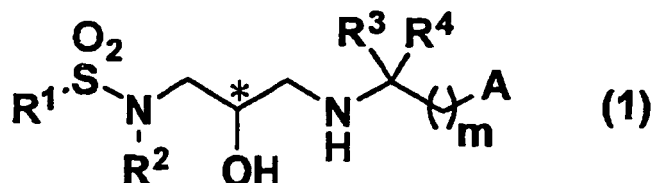
Es un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que puedan utilizarse como componente efectivo de un antagonista de CaSR que es muy útil para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno óseo que incluye osteoporosis, etc. Además, el otro objetivo de la presente invención es dar a conocer un medicamento que comprende el compuesto como componente efectivo.

[Medios para resolver los problemas]

Para resolver los problemas descritos anteriormente, los inventores de la presente invención estudiaron exhaustivamente para descubrir un material que pueda inhibir la función de CaSR. Como resultado, se descubrió que los compuestos de sulfonamida que son nuevos compuestos y están representados por la siguiente fórmula (1) tienen una excelente actividad de promoción de la secreción de PTH y son útiles como componente efectivo para un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno óseo que incluye osteoporosis, fractura ósea, hipoparatiroidismo, etc. La presente invención se ha conseguido en base a dichos descubrimientos.

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente.

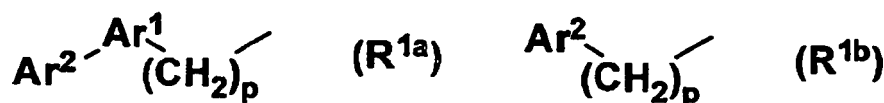
<1> Un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo:



en la que,

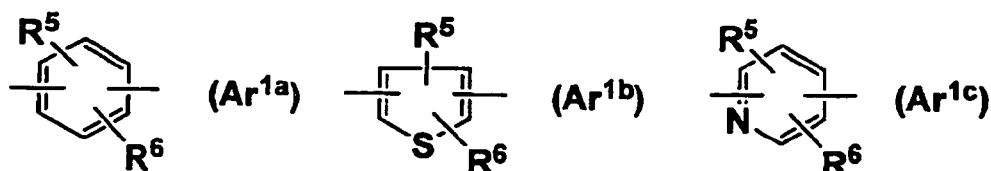
A representa un grupo arilo opcionalmente sustituido;

R¹ representa la siguiente fórmula (R^{1a}) o (R^{1b}):



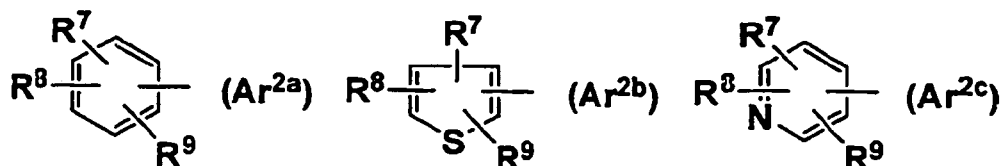
[en las fórmulas (R^{1a}) y (R^{1b}),

Ar¹ representa la siguiente fórmula (Ar^{1a}), (Ar^{1b}) o (Ar^{1c}):



(R⁵ y R⁶ cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido, o un grupo ciano.);

Ar² representa la siguiente fórmula (Ar^{2a}), (Ar^{2b}), o (Ar^{2c}):



(R⁷ y R⁸, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo SOCH₃, un grupo SO₂CH₃, un grupo acilo inferior, o R⁷ y R⁸ forman juntos -COOCH₂- o -CH₂CH₂O-;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno o -J-COOR¹⁰;

J representa un enlace covalente, un alquileo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alquenileno opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, o un alquinileno opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, en el que un átomo de carbono en dichos grupos alquileo, alquenileno y alquinileno puede sustituirse por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR^{11} , CONR^{11} o NR^{11}CO en cualquier posición químicamente permisible;

R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

y R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior); y

p representa 0 ó 1];

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior:

R^3 y R^4 cada uno independientemente, representan un grupo alquilo inferior o R^3 y R^4 pueden formar conjuntamente alquileo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

* indica un carbono asimétrico; y

m representa un número entero de 1 a 3.

<2>. El compuesto descrito en <1> o una sal del mismo, en el que A es fenilo opcionalmente sustituido, tiofen-ilo, naftalen-2-ilo o 2,3-dihidroinden-2-ilo opcionalmente sustituido; R^2 , R^3 y R^4 son un grupo metilo; y m = 1.

<3> El compuesto descrito en <1> o una sal del mismo, en el que A es fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, tiofen-ilo opcionalmente sustituido, o piridin-ilo opcionalmente sustituido; R^2 , R^3 y R^4 son un grupo metilo; y m = 3.

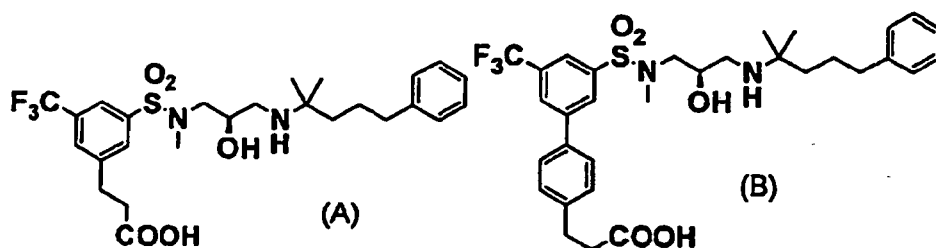
<4> El compuesto descrito en cualquiera de <1> a <3> o una sal del mismo, en el que R^7 y R^8 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi o un grupo trifluorometoxi.

<5> El compuesto descrito en cualquiera de <1> a <4> o una sal del mismo, en el que R^9 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^{10}$ o $\text{CH}=\text{CHCOOR}^{10}$.

<6> El compuesto descrito en cualquiera de <1> a <5> o una sal del mismo, en el que R^1 es (R^{1a}); p = 0; Ar^1 es (Ar^{1a}) o (Ar^{1b}); R^5 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; y R^6 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi.

<7> El compuesto descrito en cualquiera de <1> a <5> o una sal del mismo, en el que R^1 es (R^{1b}); p = 0; Ar^2 es (Ar^{2a}) o (Ar^{2b}); R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor; y R^8 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi.

<8> Compuesto representado por la siguiente fórmula (A) o (B) o una sal del mismo.



Según otro aspecto de la presente invención,

<9> Se da a conocer un medicamento que comprende, como componente efectivo, un compuesto representado por la fórmula anterior (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El medicamento descrito anteriormente puede utilizarse como agente para promover la secreción de PTH. El medicamento de la presente invención puede adoptarse para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno óseo, y es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para osteoporosis, osteomalacia, osteitis fibrosa, aplasia ósea, trastorno óseo dialítico, hipoparatiroidismo, osteopenia debida a tumores tales como mieloma múltiple y etc., osteopenia debida a la administración de fármacos tales como esteroides y etc., osteopenia y artritis debidas a inflamación, enfermedad periodontal, metástasis ósea de cáncer, hipercalcemia, enfermedad ósea de Paget, espondilitis anquilosante, osteogénesis imperfecta, defecto óseo (defecto óseo alveolar, defecto mandibular, defecto óseo paroxístico de la infancia y etc.), fractura ósea, refractura,

artritis reumatoide y osteoartritis, por ejemplo. Además, el medicamento de la presente invención también es útil para la profilaxis y/o el tratamiento de rotura en los tejidos articulares que se produce en los trastornos que son similares a los trastornos descritos anteriormente.

Además, el medicamento de la presente invención puede utilizarse como agente para promover la regeneración ósea durante procedimientos quirúrgicos. Específicamente, el medicamento puede adoptarse como agente para promover la regeneración ósea durante procedimientos quirúrgicos incluyendo sustitución de articulaciones, restauración del canal medular (fusión medular, fusión intervertebral, fusión intercorporal lumbar posterior (PLIF), fusión lumbar posterior (PLF), fusión intercorporal lumbar transforaminal (TLIF) y etc.), expansión del canal medular, osteotomía, extensión ósea, reconstrucción dental, restauración de un defecto en el cráneo, formación del cráneo, fusión separadora del hueso ilíaco utilizando un soporte óseo, trasplante óseo entre especies heterogéneas, trasplante óseo entre especies homogéneas, trasplante óseo autólogo, o terapia de sustitución por trasplante óseo, y restauración ósea y/o reconstrucción ósea después de la extirpación quirúrgica de un tumor maligno primario o metástasis ósea, por ejemplo.

Adicionalmente, el medicamento de la presente invención puede adoptarse para diversos trastornos que pueden mejorarse aumentando la concentración de PTH en sangre y, por lo tanto, es útil, por ejemplo, como agente profiláctico y/o terapéutico para hipoparatiroidismo idiopático, espondilosis deformante, neutropenia, trombocitopenia, sarna o alopecia.

Según otro aspecto de la presente invención, se dan a conocer los siguientes.

<10> El medicamento descrito en <9>, que es un agente para promover la secreción de PTH.

<11> El medicamento descrito en <9>, que se utiliza para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno óseo.

<12> El medicamento descrito en <11>, en el que el trastorno óseo es osteoporosis primaria y/o osteoporosis secundaria.

<13> El medicamento descrito en <11>, en el que el trastorno óseo es fractura y/o refractura ósea.

<14> El medicamento descrito en <11>, en el que el trastorno óseo es osteomalacia, osteitis fibrosa, aplasia ósea, trastorno óseo dialítico, hipoparatiroidismo, osteopenia debida a tumores tales como mieloma múltiple y etc., osteopenia debida a la administración de fármacos tales como esteroides y etc., osteopenia y artritis debidas a inflamación, enfermedad periodontal, metástasis ósea de cáncer, hipercalcemia, enfermedad ósea de Paget, espondilitis anquilosante, osteogénesis imperfecta, defecto óseo (defecto óseo alveolar, defecto mandibular, defecto óseo paroxístico de la infancia y etc.), artritis reumatoide, osteoartritis o rotura en los tejidos articulares.

<15> El medicamento descrito en <9>, que se utiliza para la promoción de la regeneración ósea durante procedimientos quirúrgicos.

<16> El medicamento descrito en <15>, en el que los procedimientos quirúrgicos son restauración ósea y/o reconstrucción ósea.

<17> El medicamento descrito en <15>, en el que los procedimientos quirúrgicos son sustitución de articulaciones, restauración del canal medular (fusión medular, fusión intervertebral, fusión intercorporal lumbar posterior (PLIF), fusión lumbar posterior (PLF), fusión intercorporal lumbar transforaminal (TLIF) y etc.), expansión del canal medular, osteotomía, extensión ósea, reconstrucción dental, restauración de un defecto en el cráneo, formación del cráneo, fusión separadora del hueso ilíaco utilizando un soporte óseo, trasplante óseo entre especies heterogéneas, trasplante óseo entre especies homogéneas, trasplante óseo autólogo, terapia de sustitución por trasplante óseo, restauración ósea o reconstrucción ósea después de la extirpación quirúrgica de un tumor maligno primario o metástasis ósea.

<18> El medicamento descrito en <10>, que se utiliza para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno que puede mejorar aumentando la concentración de PTH en sangre.

<19> El medicamento descrito en <18>, en el que el trastorno que puede mejorar aumentando la concentración de PTH en sangre es hipoparatiroidismo idiopático, espondilosis deformante, neutropenia, trombocitopenia, sarna o alopecia.

<20> Un agente antagonizante del receptor sensible al calcio que comprende, como componente efectivo, el compuesto descrito en cualquiera de <1> a <8> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Efecto de la invención]

Cuando el compuesto de la presente invención en forma libre o una sal del mismo se administra a un ser humano o un animal, se obtiene una potente actividad de promoción de la secreción de PTH. Por lo tanto, el compuesto y la sal de la presente invención son útiles como componente efectivo de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos óseos tales como osteoporosis, fractura ósea, hipoparatiroidismo y similares, o para un medicamento para promover la regeneración ósea durante procedimientos quirúrgicos, etc.

[Mejor modo de llevar a cabo la invención]

A continuación, la presente invención se explicará con más detalle.

Según la presente descripción, un átomo de carbono a veces se expresa simplemente como "C", un átomo de hidrógeno a veces se expresa simplemente como "H", un átomo de oxígeno a veces se expresa simplemente como "O", un átomo de azufre a veces se expresa simplemente como "S", un átomo de nitrógeno a veces se expresa simplemente como "N", y un átomo de boro a veces se expresa simplemente como "B". Además, un grupo carbonilo a veces se expresa simplemente como "-CO-", un grupo carboxilo a veces se expresa simplemente como "-COO-", un grupo sulfinilo a veces se expresa simplemente como "-SO-", un grupo sulfonilo a veces se expresa simplemente como "-SO₂-", un enlace éter a veces se expresa simplemente como "-O-" y un enlace tioéter a veces se expresa simplemente como "-S-" (en este caso, "-" representa un enlace).

En la presente descripción, a no ser que se describa específicamente otra cosa, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo se indican a modo de ejemplo como átomo de halógeno. Los ejemplos preferentes de un átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y los ejemplos más preferentes incluyen un átomo de flúor o un átomo de cloro. Un ejemplo aún más preferente es un átomo de flúor. Hay otra realización en la que un átomo de cloro es aún más preferente.

Los ejemplos de un grupo alquilo incluyen un grupo hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, o una combinación de los mismos. Un grupo alquilo inferior es preferente. En la presente descripción, el término "inferior" indica que hay de 1 a 6 átomos de carbono como átomo que constituye un grupo funcional. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos preferentes del mismo incluyen un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Lo mismo se aplica a un resto alquilo que está comprendido en otros sustituyentes (por ejemplo, un grupo alcoxi, etc.).

Los ejemplos preferentes de un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo o grupo ciclopropilo y similares. Además, los ejemplos preferentes de un grupo alquilo que tiene de 4 a 6 átomos de carbono incluyen grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopropilmetilo, grupo n-pentilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclopropiletilo, grupo ciclobutilmetilo, grupo n-hexilo, grupo ciclohexilo, grupo ciclopropilpropilo, grupo ciclobutiletilo, o grupo ciclopentilmetilo y similares. Como grupo alquilo, es más preferente un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo o grupo isopropilo.

Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen un grupo alqueno inferior que tiene uno o, como mínimo, dos dobles enlaces. Un grupo alqueno inferior que comprende un doble enlace es preferente. Como grupo alqueno inferior, un grupo alqueno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono es preferente y un grupo alqueno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferente. Los ejemplos preferentes de un grupo alqueno que tiene 2 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo propenilo, un grupo butilideno, un grupo but-1-enilo, un grupo but-2-enilo o un grupo but-3-enilo y similares. Además, los ejemplos preferentes de un grupo alqueno que tiene 5 átomos de carbono incluyen un grupo pentilideno, un grupo pent-1-enilo, un grupo pent-2-enilo, un grupo pent-3-enilo o un grupo pent-4-enilo y similares. Los ejemplos más preferentes de un grupo alqueno incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo o un grupo propenilo y ejemplos aún más preferentes de un grupo alqueno incluyen un grupo vinilo o un grupo alilo. El grupo alilo es incluso aún más preferente. Hay otra realización en la que un grupo vinilo es aún más preferente.

Los ejemplos de un grupo alquino incluyen un grupo alquino inferior que tiene uno o, como mínimo, dos triples enlaces. Un grupo alquino inferior que comprende un triple enlace es preferente. El grupo alquino que tiene de 2 a 5 átomos de carbono es preferente como grupo alquino inferior. Específicamente, los ejemplos preferentes incluyen un grupo etinilo, un grupo prop-1-inilo, un grupo prop-2-inilo, un grupo but-1-inilo, un grupo but-2-inilo, un grupo but-3-inilo, un grupo pent-1-inilo, un grupo pent-2-inilo, un grupo pent-3-inilo o un grupo pent-4-inilo y similares. Un grupo etinilo, un grupo prop-2-inilo o un grupo but-3-inilo es más preferente. El grupo etinilo o el grupo prop-1-inilo es aún más preferente. El grupo etinilo es incluso aún más preferente.

En cuanto a un grupo alcoxi, puede mencionarse un grupo alquilo saturado lineal, ramificado, cíclico, o un grupo alquilo saturado que tiene una combinación de los mismos. Un grupo alcoxi inferior es preferente. En cuanto a un grupo alcoxi inferior, puede mencionarse un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es preferente. Los ejemplos preferentes de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4

átomos de carbono incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo ciclopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo ciclobutoxi o un grupo ciclopropilmetoxi y similares. Además, los ejemplos preferentes de un grupo alcoxi que comprende 5 ó 6 átomos de carbono incluyen un grupo n-pentiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclopropiletiloxi, un grupo ciclobutilmetiloxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo ciclopropilpropiloxi, un grupo ciclobutiletiloxi o un grupo ciclopentilmetiloxi y similares.

En cuanto un sustituyente para un grupo alquilo opcionalmente sustituido, pueden mencionarse un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo heterocíclico saturado, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo aminocarbonilamino y similares como ejemplo preferente. Un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno pueden mencionarse como ejemplo más preferente. Un grupo hidroxilo, un grupo metoxi o un átomo de flúor pueden mencionarse como un ejemplo aún más preferente. Un grupo hidroxilo puede mencionarse como ejemplo particularmente más preferente. Además, hay otra realización en la que un átomo de flúor es particularmente más preferente.

En cuanto a un grupo alquilo opcionalmente sustituido, es preferente un grupo seleccionado entre un grupo que comprende los ejemplos preferentes descritos anteriormente de un grupo alquilo que incluye, además, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo hidroximetilo, grupo 2-hidroxietilo y un grupo metoximetilo. Un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo o un grupo metoximetilo son más preferentes como grupo alquilo opcionalmente sustituido. Un grupo metilo es aún más preferente.

En cuanto a un sustituyente para un grupo alqueno opcionalmente sustituido, y un sustituyente para un grupo alquino opcionalmente sustituido, también puede mencionarse un sustituyente para un grupo alquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha descrito anteriormente.

En cuanto a un grupo alqueno opcionalmente sustituido, el ejemplo preferente de un grupo alqueno tal como se ha descrito anteriormente también es preferente. Además, como grupo alquino opcionalmente sustituido, el ejemplo preferente de un grupo alquino tal como se ha descrito anteriormente también es preferente.

En cuanto a un sustituyente para un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, también puede mencionarse un sustituyente para un grupo alquilo opcionalmente sustituido tal como se ha descrito anteriormente. En particular, uno o más átomos de halógeno son preferentes.

En cuanto a un grupo alcoxi sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno es preferente, y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno es preferente. Cuando la sustitución se realiza con dos o más átomos de halógeno, dichos átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En cuanto a un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, además de los ejemplos preferentes descritos anteriormente de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo seleccionado entre un grupo que comprende un grupo monofluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi o un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi es preferente. Además, aparte de los ejemplos preferentes descritos anteriormente de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo seleccionado entre un grupo que comprende además un grupo trifluorometoxi y un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi es más preferente.

En cuanto a un anillo arilo, puede mencionarse un anillo aromático monocíclico o un anillo aromático policíclico condensado y similares. El anillo aromático monocíclico o el anillo aromático policíclico condensado definidos en el presente documento incluyen un anillo monocíclico parcialmente insaturado o un anillo de carbono bicíclico condensado y un anillo heterocíclico. El anillo arilo puede ser un anillo hidrocarbonado o puede comprender, como mínimo, un, por ejemplo de 1 a 3, de uno o más tipos de heteroátomos que se seleccionan entre un grupo que comprende un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como átomo formador de anillos diferente de un átomo de carbono.

Los ejemplos de un anillo aromático monocíclico incluyen un hidrocarburo aromático monocíclico o un heterociclo aromático monocíclico que comprende uno o, como mínimo, dos heteroátomos. Por ejemplo, puede mencionarse un anillo de benceno o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende uno o, como mínimo, dos heteroátomos. Específicamente, los ejemplos preferentes de un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros incluyen tiofeno, piridina, furano, tiazol, oxazol, pirazol, pirazina, pirimidina, pirrol, imidazol, piridazina, isotiazol, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol o furazano y similares.

Los ejemplos de un anillo aromático policíclico condensado incluyen un hidrocarburo aromático policíclico condensado o un heterociclo aromático policíclico condensado que comprende uno o, como mínimo, dos heteroátomos. En cuanto a un hidrocarburo aromático policíclico condensado, puede mencionarse un hidrocarburo aromático policíclico condensado que comprende cualquiera de 9 a 14 átomos de carbono, es decir, puede mencionarse un hidrocarburo aromático de dos o tres anillos. Específicamente, los ejemplos preferentes incluyen

naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, azuleno, indeno, indano, 2,3-dihidroindeno, fluoreno, fenantreno, 9,10-dihidrofenantreno, o antraceno y similares. En cuanto a un heterociclo aromático policíclico condensado, puede mencionarse un heterociclo aromático policíclico condensado de 9 a 14 miembros, preferentemente de 9 ó 10 miembros, que comprende, como mínimo, un heteroátomo, por ejemplo de 1 a 4 heteroátomos. Específicamente, los ejemplos preferentes incluyen benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, benzotiofeno, 2,3-dihidrobenzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, quinolina, isoquinolina, 1,2-dihidroisoquinolina, 3,4-dihidroisoquinolina, 1,2-dihidroquinolina, 3,4-dihidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, indol, indolina, isoindolina, quinoxalina, fenantridina, fenotiazina, fenoxazina, ftalazina, naftiridina, quinazolina, cinolina, carbazol, β -carbolina, acridina, fenazina, ftalimida o tioxanteno y similares.

En cuanto a un grupo arilo, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo aromático monocíclico o un grupo aromático policíclico condensado y similares. Además, puede indicarse como ejemplo un residuo monovalente que se produce eliminando cualquier átomo de hidrógeno individual del anillo arilo descrito anteriormente.

En cuanto a un grupo aromático monocíclico, puede indicarse como ejemplo un residuo monovalente que se produce eliminando cualquier átomo de hidrógeno individual de un anillo aromático monocíclico. Los ejemplos preferentes de un grupo aromático monocíclico incluyen un grupo fenilo, un grupo tienilo (grupo 2- o 3-tienilo), un grupo piridilo (grupo 2-, 3- o 4-piridilo), un grupo furilo (grupo 2- o 3-furilo), un grupo tiazolilo (grupo 2-, 4- o 5-tiazolilo), un grupo oxazolilo (grupo 2-, 4- o 5-oxazolilo), un grupo pirazolilo (grupo 1-, 3- o 4-pirazolilo), un grupo 2-pirazinilo, un grupo pirimidinilo (grupo 2-, 4- o 5-pirimidinilo), un grupo pirrolilo (grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo), un grupo imidazolilo (grupo 1-, 2- o 4-imidazolilo), un grupo piridazinilo (grupo 3- o 4-piridazinilo), un grupo 3-isotiazolilo, un grupo 3-isoxazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, o un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo y similares.

En cuanto a un grupo aromático policíclico condensado, puede indicarse como ejemplo un residuo monovalente que se produce eliminando cualquier átomo de hidrógeno individual de un anillo aromático policíclico condensado que comprende de 2 a 4, preferentemente 2 ó 3 anillos.

Específicamente, los ejemplos preferentes de un grupo aromático policíclico condensado incluyen un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, un grupo azulén-1-ilo, un grupo azulén-5-ilo, un grupo tetrahidronaftilo (la posición de sustitución es 1, 2, 5 ó 6), un grupo 1-indenilo, un grupo 2-indenilo, un grupo 2,3-dihidroinden-1-ilo, un grupo 2,3-dihidroinden-2-ilo, un grupo 2,3-dihidroinden-5-ilo, un grupo 2-antrilo, un grupo quinolilo (grupo 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo), un grupo isoquinolilo (grupo 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo), un grupo 1,2-dihidroisoquinolilo o un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo (la posición de sustitución es la misma que en el grupo isoquinolilo), un grupo indolilo (grupo 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo), un grupo isoindolilo (grupo 1-, 2-, 4- o 5-isoindolilo), un grupo ftalazinilo (grupo 1-, 5- o 6-ftalazinilo), un grupo quinoxalinilo (grupo 2-, 3- o 5-quinoxalinilo), un benzofuranilo (grupo 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo), un grupo 2,3-dihidrobenzofuran-1-ilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo, un grupo 2,3-dihidrobenzotiofen-1-ilo, un grupo 2,3-dihidrobenzotiofen-2-ilo, un grupo benzotiazolilo (grupo 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo), un grupo bencimidazolilo (grupo 1-, 2-, 4-, 5- o 6-bencimidazolilo), un grupo fluorenilo (grupo 1-, 2-, 3- o 4-fluorenilo) o un grupo tioxantenilo y similares.

En cuanto a un sustituyente para un grupo arilo opcionalmente sustituido, puede mencionarse como ejemplo preferente un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo aminocarbonilamino y similares. Un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi son más preferentes. Un grupo hidroxilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo metoxi son aún más preferentes. Un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo son incluso aún más preferentes. Cuando la sustitución se realiza con dos o más sustituyentes, estos pueden ser iguales o diferentes entre sí. El número de un sustituyente para un grupo arilo opcionalmente sustituido es de 1 a 3, por ejemplo. Preferentemente es de 1 ó 2.

En cuanto a un alquileo, puede mencionarse un grupo hidrocarbonado divalente saturado lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o una combinación de los mismos. Un alquileo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono es más preferente. Hay otra realización en la que un alquileo que tiene de 4 a 6 átomos de carbono es más preferente. Un alquileo lineal o un alquileo ramificado es más preferente. Un alquileo lineal es aún más preferente. Los ejemplos específicos incluyen metileno, etileno, propan-1,3-diilo, n-butan-1,4-diilo, n-butan-2,4-diilo, n-pentan-1,5-diilo, n-pentan-2,5-diilo, n-hexan-1,6-diilo y similares. Los ejemplos preferentes incluyen metileno, etileno o propan-1,3-diilo y los ejemplos aún más preferentes incluyen metileno o etileno.

En cuanto a sustituyentes para un alquileo opcionalmente sustituido, además de los ejemplos preferentes descritos anteriormente de un grupo alquilo, es preferente un grupo seleccionado entre un grupo que comprende un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo hidroximetilo y un grupo 2-hidroxietilo. Más preferentemente, es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo hidroximetilo o un grupo 2-hidroxietilo, y aún más preferentemente es un grupo metilo.

Un alquencileno es un radical divalente que comprende uno o, como mínimo, dos dobles enlaces en el grupo alquileo descrito anteriormente. Es preferente un alquencileno inferior que comprende un doble enlace. Un

alquenileno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono es preferente como alquenileno inferior. Un alquenileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferente. En cuanto a un ejemplo preferente de alquenileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, pueden mencionarse etilen-diilo, propen-diilo, buten-diilo, 1,3-butadien-diilo y similares. Los ejemplos específicos incluyen etilen-1,2-diilo, propen-1,2-diilo, propen-1,3-diilo, 1-buten-1,2-diilo, 1-buten-1,3-diilo, 1-buten-1,4-diilo, 2-buten-2,4-diilo, 1,3-butadien-1,4-diilo, 1-penten-1,2-diilo, 1-penten-1,3-diilo, 1-penten-1,4-diilo, 1-penten-1,5-diilo, 2-penten-2,5-diilo y similares. Con respecto a la estereoquímica relacionada con un doble enlace, cualquiera de cis y trans es aceptable. La estereoquímica preferente es trans.

En cuanto a un sustituyente para un alquenileno opcionalmente sustituido, también están incluidos los sustituyentes para un alquileno opcionalmente sustituido, tal como se ha descrito anteriormente. Un grupo metilo y un grupo trifluorometilo son preferentes, y un grupo metilo es aún más preferente. Hay otra realización en la que un grupo trifluorometilo es preferente.

El alquinileno es un radical divalente que comprende uno o más triples enlaces en el alquileno descrito anteriormente, por ejemplo. Un alquinileno inferior que comprende un triple enlace es preferente. En cuanto a un alquinileno inferior, es preferente alquinileno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo. Un alquinileno que tiene 2 átomos de carbono es más preferente. Específicamente, pueden mencionarse acetilen-diilo, propin-diilo, 1-buten-1,4-diilo, 2-buten-1,4-diilo, 1-pentin-1,5-diilo, 2-pentin-1,5-diilo, 3-pentin-1,5-diilo y similares.

En cuanto a un sustituyente para un alquinileno opcionalmente sustituido, puede mencionarse un alquilo y similares, por ejemplo. Un alquinileno puede estar sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes.

En cuanto a un grupo acilo, puede mencionarse un grupo alquilcarbonilo, por ejemplo. Además, en cuanto al resto alquilo de un grupo alquilcarbonilo, se puede indicar como ejemplo el grupo alquilo igual al descrito anteriormente. Un grupo acilo inferior indica un grupo acilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Un grupo acilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono es preferente. Específicamente, los ejemplos de un grupo alquilcarbonilo incluyen un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo 1-metilpropanoilo, un grupo ciclopropanocarbonilo, un grupo butanoilo, un grupo 1-metilpropanoilo, un grupo 2-metilpropanoilo, un grupo 1,1-dimetilpropanoilo, un grupo ciclobutanocarbonilo, un grupo pentanoilo y similares. Un grupo acetilo y un grupo propanoilo se mencionan como ejemplo preferente.

En cuanto a un sustituyente para un grupo amino opcionalmente sustituido, se pueden indicar como ejemplos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo acilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo. Con respecto a un grupo amino opcionalmente sustituido, pueden mencionarse un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo etilamino, un grupo dietilamino, un grupo acetilamino, un grupo metanosulfonilamino, un grupo bencenosulfonilamino o un grupo p-toluenosulfonilamino y similares. Entre estos, es preferente un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo dimetilamino. Un grupo amino es aún más preferente.

A se define como un grupo arilo opcionalmente sustituido y sus ejemplos son los mismos que para el grupo arilo descrito anteriormente. **A** es preferentemente fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, naftalen-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-fluorotiofen-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2,3-dihidroisoindol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo o 3-fluoropiridin-4-ilo. Es más preferente fenilo opcionalmente sustituido. Hay otras realizaciones en las que un grupo fenilo es más preferente, naftalen-2-ilo es más preferente, 2-fluorofenilo es más preferente, tiofen-2-ilo es más preferente, tiofen-3-ilo es más preferente o 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo es más preferente. En cuanto a un sustituyente para un grupo fenilo opcionalmente sustituido, el sustituyente para un grupo arilo opcionalmente sustituido descrito anteriormente también puede mencionarse. Un grupo metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un grupo metoxi son preferentes. Un grupo metilo, un átomo de flúor y un átomo de cloro son más preferentes. Hay otras realizaciones en las que un átomo de flúor es más preferente, un átomo de cloro es más preferente o un grupo metilo es más preferente. El número de un sustituyente no está específicamente limitado. Preferentemente, éste es de 1 a 3, y más preferentemente es de 1 ó 2. Cuando hay dos o más sustituyentes, estos pueden ser iguales o diferentes entre sí. La posición para la sustitución no está específicamente limitada. Preferentemente, es una posición meta o para con respecto a la posición de unión con $-(CH_2)_m-$. Más preferentemente, la sustitución se realiza en ambas posiciones. Hay otra realización en la que la posición meta es más preferente. Hay otra realización en la que la posición para es más preferente. Hay otra realización más en la que la posición orto es más preferente. Con respecto al grupo fenilo opcionalmente sustituido, los ejemplos preferentes incluyen 3-fluoro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo y 4-isopropil-3-fluorofenilo. Hay otras realizaciones en las que 3-fluoro-4-metilfenilo es más preferente, 4-cloro-3-fluorofenilo es más preferente, 2-clorofenilo es más preferente, 2-fluorofenilo es más preferente, 3-fluorofenilo es más preferente, 4-fluorofenilo es más preferente, 4-isopropilfenilo es más preferente o 4-isopropil-3-fluorofenilo es más preferente.

R^1 se define como la fórmula descrita anteriormente (R^{1a}) o (R^{1b}), y la fórmula (R^{1a}) es más preferente. Hay otra realización en la que la fórmula (R^{1b}) es más preferente.

Ar^1 en la fórmula (R^{1a}) se define como las fórmulas descritas anteriormente (Ar^{1a}), (Ar^{1b}) o (Ar^{1c}). La fórmula (Ar^{1a}) es más preferente. Hay otra realización en la que la fórmula (Ar^{1b}) es preferente. Hay otra realización en la que la

fórmula (Ar^{1c}) es preferente. La posición para la unión de la fórmula (Ar^{1a}) a $(CH_2)_p$ y Ar^2 , respectivamente, no está específicamente limitada. Preferentemente, Ar^2 se une a la posición meta o para con respecto a la posición de unión con $(CH_2)_p$. Más preferentemente, la unión se realiza en la posición meta. Hay otra realización en la que la posición para es más preferente. Hay otra realización en la que la posición orto es más preferente. Con respecto a la fórmula (Ar^{1b}), la posición para la unión con $(CH_2)_p$ y Ar^2 , respectivamente, no está específicamente limitada. Preferentemente, $(CH_2)_p$ se une a la posición 2 de (Ar^{1b}) mientras que Ar^2 se une a la posición 5 de (Ar^{1b}). Además, hay otra realización en la que $(CH_2)_p$ se une preferentemente a la posición 2 de (Ar^{1b}) mientras que Ar^2 se une a la posición 4 de (Ar^{1b}). Con respecto a la fórmula (Ar^{1c}), la posición para la unión con $(CH_2)_p$ y Ar^2 , respectivamente, no está específicamente limitada. Preferentemente, $(CH_2)_p$ se une a la posición 3 para el átomo de nitrógeno de (Ar^{1c}) mientras que Ar^2 se une a la posición 5.

Ar^2 en las fórmulas (R^{1a}) o (R^{1b}) se define como las fórmulas descritas anteriormente (Ar^{2a}), (Ar^{2b}) o (Ar^{2c}). La fórmula (Ar^{2a}) es más preferente. Hay otra realización en la que la fórmula (Ar^{2b}) es preferente. Hay otra realización en la que la fórmula (Ar^{2c}) es preferente. La posición para la unión de (Ar^{2b}) con $(CH_2)_p$ o Ar^1 , respectivamente, no está específicamente limitada. Sin embargo, la posición 2 es preferente. La posición para la unión de (Ar^{2c}) con $(CH_2)_p$ o Ar^1 , respectivamente, no está específicamente limitada. La posición 2 o la posición 3 es más preferente. La posición 2 es aún más preferente. p en las fórmulas (R^{1a}) o (R^{1b}) se define como 0 ó 1. Es preferentemente 0.

Los ejemplos de la fórmula (R^{1a}) incluyen 3-(2-carboxivinil)bifenil-2'-ilo, 3-carboxibifenil-2'-ilo, 3-carboxi-5-nitrobifenil-2'-ilo, 2-carboxibifenil-3'-ilo, 3-carboxibifenil-3'-ilo, 4-carboxibifenil-3'-ilo, 3-carboxi-4-metil-bifenil-3'-ilo, 3-metil-4-carboxibifenil-3'-ilo, 3-fluoro-4-carboxibifenil-3'-ilo, 3-amino-4-carboxibifenil-3'-ilo, 3-cloro-4-carboxibifenil-3'-ilo, 2-fluoro-4-carboxibifenil-3'-ilo, 3-(2,3-dihidro-7-carboxibenzofuran-5-il)fenilo, 4-(2-carboxivinil)bifenil-3'-ilo, 4-carboxietilbifenil-3'-ilo, 3-(2-carboxivinil)bifenil-3'-ilo, 5-amino-3-carboxibifenil-3'-ilo, 3-carboxi-5-nitrobifenil-3'-ilo, 2-amino-4-carboxibifenil-3'-ilo, 4-carboxi-2-nitrobifenil-3'-ilo, 3-(N-(3-carboxipropionil)anilín-4-il)fenilo, 3-metoximetil-4-carboxibifenil-3'-ilo, 3-carboxi-6-fluorobifenil-3'-ilo, 3-hidroxi-4-carboxibifenil-3'-ilo, 3,5-difluoro-4-carboxibifenil-3'-ilo, 3-(2-carboxietil)fenilo, amida-4-il)fenilo del ácido 3-(N-(2-carboxietil)benzoico, 3-(N-carboximetilanilín-4-il)fenilo, 2-carboxibifenil-4'-ilo, 3-carboxibifenil-4'-ilo, 4-carboxibifenil-4'-ilo, 3-carboxi-4-metilbifenil-4'-ilo, 3-metil-4-carboxibifenil-4'-ilo, 3-amino-4-carboxibifenil-4'-ilo, 4-carboxi-2-fluorobifenil-4'-ilo, 4-(2,3-dihidro-7-carboxibenzofuran-5-il)fenilo, 4-(2-carboxivinil)bifenil-4'-ilo, 4-(2-carboxietil)bifenil-4'-ilo, 3-(2-carboxivinil)bifenil-4'-ilo, 3-carboxi-5-nitrobifenil-4'-ilo, 2-amino-4-carboxibifenil-4'-ilo, 2-nitro-4-carboxibifenil-4'-ilo, 4-(N-(3-carboxipropionil)anilín-4-il)fenilo, 2-(2-carboxivinil)bifenil-4'-ilo, 3-fluoro-4-(2-carboxivinil)bifenil-4'-ilo, 3-hidroxi-4-carboxibifenil-4'-ilo, 4-carboximetilbifenil-4'-ilo, 3,5-difluoro-4-carboxibifenil-4'-ilo, 4-carboximetilbifenil-3'-ilo, 3-carboximetilbifenil-3'-ilo, ((4-carboxi-3-metil)bifenil-2'-il)metilo, (4-(2-carboxivinil)bifenil-2'-il)metilo, (4-(2-carboxietil)bifenil-2'-il)metilo, (3-(2-carboxivinil)bifenil-2'-il)metilo, (3-fluoro-5-carboxibifenil-2'-il)metilo, (4-(2-carboxivinil)bifenil-3'-il)metilo, (4-(2-carboxietil)bifenil-3'-il)metilo, (3-(2-carboxivinil)bifenil-3'-il)metilo, (4-(2-carboxivinil)bifenil-4'-il)metilo, (4-(2-carboxietil)bifenil-4'-il)metilo, (3-(2-carboxivinil)bifenil-4'-il)metilo, 2-etoxicarbonilbifenil-3'-ilo, 3-metil-4-metoxycarbonilbifenil-3'-ilo, 3-etoxicarbonil-5-fluorobifenil-3'-ilo, amida-4-il)fenilo del ácido 4-(N-(3-etoxicarbonilpropionil)benzoico, 3-(N-etoxicarbonilmetilanilín-4-il)fenilo, 3-etoxicarbonilbifenil-3'-ilo, 4-(2-etoxicarboniletil)bifenil-3'-ilo, 4-etoxicarbonilmetilbifenil-3'-ilo, 3-(2-carboxietil)bifenil-5-trifluorometil-3'-ilo, 4-(2-carboxietil)bifenil-5-trifluorometil-3'-ilo, 3-(2-carboxietil)bifenil-5-fluoro-3'-ilo, 4-(2-carboxietil)bifenil-5-fluoro-3'-ilo, 3-(2-carboxietil)bifenil-5-cloro-3'-ilo, 4-(2-carboxietil)bifenil-5-cloro-3'-ilo, 3-(2-carboxietil)bifenil-5-etil-3'-ilo, 4-(2-carboxietil)bifenil-5-etil-3'-ilo.

Los ejemplos de la fórmula (R^{1b}) incluyen 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 2-(2-carboxietil)fenilo, 3-(2-carboxietil)fenilo, 4-(2-carboxietil)fenilo, 2-(2-carboxivinil)fenilo, 3-(2-carboxivinil)fenilo, 4-(2-carboxivinil)fenilo, 3-carboxi-5-trifluorofenilo, 3-carboximetil-5-trifluorometilfenilo, 3-(2-carboxietil)-5-trifluorometilfenilo, 3-(2-carboxivinil)-5-trifluorometilfenilo, 3-(2-carboxietil)-5-clorofenilo, 3-(2-carboxivinil)-5-clorofenilo, 3-(2-carboxietil)-5-fluorofenilo, 3-(2-carboxivinil)-5-fluorofenilo, 3-(2-carboxietil)-5-metilfenilo, 3-(2-carboxivinil)-5-metilfenilo, 3-(2-carboxietil)-5-etilfenilo, 3-(2-carboxivinil)-5-etilfenilo, 3-(2-carboxietil)-5-trifluorometoxifenilo, 3-(2-carboxivinil)-5-trifluorometoxifenilo, 4-(2-carboxietil)-3-trifluorometilfenilo, 4-(2-carboxivinil)-3-trifluorometilfenilo, 4-(2-carboxietil)-3-fluorofenilo, 4-(2-carboxivinil)-3-fluorofenilo, 4-(2-carboxietil)-3-clorofenilo, 4-(2-carboxivinil)-3-clorofenilo, 4-(2-carboxietil)-3-metilfenilo, 4-(2-carboxivinil)-3-metilfenilo, 4-(2-carboxietil)-2-trifluorometilfenilo, 4-(2-carboxivinil)-2-trifluorometilfenilo, 4-(2-carboxietil)-2-fluorofenilo, 4-(2-carboxivinil)-2-fluorofenilo, 4-(2-carboxietil)-2-clorofenilo, 4-(2-carboxivinil)-2-clorofenilo, 4-(2-carboxietil)-2-metilfenilo, 4-(2-carboxivinil)-2-metilfenilo, 4-(2-carboxietil)-2-etilfenilo, 4-(2-carboxivinil)-2-etilfenilo, 4-(2-carboxietil)-2-trifluorometoxifenilo, 4-(2-carboxivinil)-2-trifluorometoxifenilo, 4-(2-carboxietil)-2,6-diclorofenilo, 4-(2-carboxietil)-2,5-difluorofenilo, 2-(2-carboxietil)-4-trifluorofenilo, 2-(2-carboxietil)-5-trifluorofenilo, 5-(2-carboxietil)-2-metoxifenilo, 5-(2-carboxivinil)-2-metoxifenilo, 4-(2-carboxietil)-5-clorotiofen-2-ilo, 4-(3-carboxipropil)-5-clorotiofen-2-ilo, 3-carboximetil-5-trifluorofenilo, 3-(2-carboxietil)-5-trifluorofenilo, 3-(2-carboxi-1-metiletil)-5-trifluorometilfenilo, 3-(2-carboxi-1-metilvinil)-5-trifluorometilfenilo, 3-(3-carboxi-1-metilpropil)-5-trifluorometilfenilo, 3-[(2-carboxietil)etil]-5-trifluorometilfenilo, 3-[(3-carboxipropil)etil]-5-trifluorometilfenilo, 4-(3-carboxipropil)-3-trifluorometilfenilo, 4-(3-carboximetilvinil)-3-trifluorometilfenilo, 3-(3-carboxipropil)-5-trifluorometilfenilo, 3-(3-carboxipropil)-5-fluorofenilo, 3-(3-carboxipropil)-5-clorofenilo, 3-(3-carboxipropil)-5-metilfenilo, 3-(3-carboxipropil)-5-etilfenilo, 3-(3-carboxipropil)-5-trifluorometoxifenilo, 4-(3-carboxipropil)-3-fluorofenilo, 4-(3-carboxipropil)-3-clorofenilo, 4-(3-carboxipropil)-3-etilfenilo, 4-(3-carboxipropil)-2-etilfenilo, 4-[(2-carboxietil)vinil]-3-trifluorometilfenilo, 4-(2-carboxibutiril)-3-trifluorometilfenilo y 4-[(2-carboxietil-1,1-dimetil)vinil]-3-trifluorometilfenilo.

R^5 y R^6 en la fórmula (Ar^{1a}), la fórmula (Ar^{1b}) o la fórmula (Ar^{1c}) se definen, cada uno independientemente, como un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido o un grupo ciano. Un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi son preferentes, y un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo son más preferentes. En cuanto a un átomo de halógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo son preferentes. Un átomo de flúor es más preferente. Hay otra realización en la que un átomo de cloro es más preferente. En cuanto a una combinación de R^5 y R^6 , combinaciones en las que R^5 y R^6 son ambos un átomo de hidrógeno, R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un átomo de halógeno o R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo metilo son preferentes. Una combinación en la que R^5 y R^6 son ambos un átomo de hidrógeno es más preferente. Hay otra realización preferente en la que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo metilo. Hay otra realización preferente en la que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un átomo de flúor. Hay otra realización preferente en la que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un átomo de cloro. Hay otra realización preferente en la que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo etilo. Hay otra realización preferente en la que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo trifluorometilo. Hay otra realización preferente en la que tanto R^5 como R^6 son un átomo de cloro. Cuando el átomo de carbono unido a $(CH_2)_p$ está en posición 1, los ejemplos de la fórmula (Ar^{1a}) incluyen fenil-1,2-diilo, fenil-1,3-diilo, fenil-1,4-diilo, 2-metilfenil-1,4-diilo, 2-metilfenil-1,5-diilo, 3-metilfenil-1,4-diilo, 3-metilfenil-1,5-diilo, 2-etilfenil-1,4-diilo, 2-etilfenil-1,5-diilo, 3-etilfenil-1,4-diilo, 3-etilfenil-1,5-diilo, 2-trifluorometilfenil-1,4-diilo, 2-trifluorometilfenil-1,5-diilo, 3-trifluorometilfenil-1,4-diilo, 3-trifluorometilfenil-1,5-diilo, 2-fluorofenil-1,4-diilo, 2-fluorofenil-1,5-diilo, 3-fluorofenil-1,4-diilo, 3-fluorofenil-1,5-diilo, 2-clorofenil-1,4-diilo, 2-clorofenil-1,5-diilo, 3-clorofenil-1,4-diilo, 3-clorofenil-1,5-diilo, 2,4-difluorofenil-1,5-diilo, 2-trifluorometoxifenil-1,4-diilo, 2,6-diclorofenil-1,4-diilo, 2,5-difluorofenil-1,4-diilo, 3-trifluorometil-1,6-diilo, 4-trifluorometil-1,6-diilo y 2,4-diclorometil-1,6-diilo. Cuando el átomo de carbono unido a $(CH_2)_p$ está en posición 2, los ejemplos de la fórmula (Ar^{1b}) incluyen tiofen-2,5-diilo, 5-clorotiofen-2,4-diilo y 5-trifluorometiltiofen-2,4-diilo. En cuanto a la fórmula (Ar^{1c}), se indica como ejemplo piridin-3,5-diilo.

R^7 y R^8 en la fórmula (Ar^{2a}), la fórmula (Ar^{2b}) o la fórmula (Ar^{2c}) se definen, cada uno independientemente, como un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo $SOCH_3$, un grupo SO_2CH_3 , un grupo acilo inferior, o R^7 y R^8 pueden formar juntos $-COOCH_2-$ y $-CH_2CH_2O-$. Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo metoxi, un grupo nitro o un grupo amino, y los ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo etilo. En cuanto a un átomo de halógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo son preferentes, y un átomo de flúor es aún más preferente. Hay otra realización en la que un átomo de cloro es aún más preferente. Hay otra realización en la que un átomo de bromo es aún más preferente. En cuanto a una combinación preferente de R^7 y R^8 , una combinación en la que ambos son un átomo de hidrógeno, o R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es cualquiera de un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo metoxi, un grupo nitro o un grupo amino, es preferente. Es más preferente la combinación en la que tanto R^7 como R^8 son un átomo de hidrógeno. Hay otra realización preferente en la que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo hidroxilo. Hay otra realización preferente en la que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un átomo de flúor. Hay otra realización preferente en la que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un átomo de cloro. Hay otra realización preferente en la que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo metilo. Hay otra realización preferente en la que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo etilo. Hay otra realización preferente en la que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo trifluorometilo. Hay otra realización preferente en la que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo trifluorometoxi. Hay otra realización preferente en la que tanto R^7 como R^8 son un átomo de flúor. Hay otra realización preferente en la que tanto R^7 como R^8 son un átomo de cloro.

R^9 en la fórmula (Ar^{2a}) o la fórmula (Ar^{2b}) se define como un átomo de hidrógeno, $-J-COOR^{10}$. Preferentemente, es $-J-COOR^{10}$.

J es un enlace covalente, un alquileo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alquenileno opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un alquinileno opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y solamente uno de los átomos de carbono químicamente permitidos del alquileo, alquenileno y alquinileno puede sustituirse con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR^{11} , $CONR^{11}$ o $NR^{11}CO$; J es preferentemente un enlace covalente, metileno, etileno, propan-1,3-diilo, n-butano-1,4-diilo, n-pentano-1,5-diilo, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH=CHC(CH_3)_2CH_2-$, $-CH=CHCH_2CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2CH_2-$, $-C\equiv CCH_2-$, $-C\equiv CCH_2CH_2-$, $-C\equiv CCH_2CH_2CH_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH_2CH_2-$, $-SCH_2CH_2CH_2-$, $-NHCH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-NHCH_2CH_2CH_2-$, $-NHCOCH_2-$, $-NHCOCH_2CH_2-$, $-CONHCH_2-$, $-CONHCH_2CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-C(CH_3)=CHCH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$ o $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ y, más preferentemente, un enlace covalente, metileno, etileno. Hay otra realización en la que J es, más preferentemente, un enlace covalente. Hay otra realización en la que J es, más preferentemente, metileno. Hay otra realización en la que J es, más preferentemente, etileno. Hay otra realización en la que J es, más preferentemente, propan-1,3-diilo.

R^{11} se define como un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo inferior. Un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo o un grupo t-butilo es preferente y un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo es aún más preferente. Hay otra realización en la que R^{11} es, más preferentemente, un grupo metilo. Hay otra realización en la que R^{11} es, más preferentemente, un grupo etilo.

R^{10} se define como un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. Un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo o un grupo t-butilo es preferente y un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo es aún más preferente. Hay otra realización en la que R^{10} es, más preferentemente, un átomo de hidrógeno. Hay otra realización en la que R^{10} es, más preferentemente, un grupo metilo. Hay otra realización en la que R^{10} es, más preferentemente, un grupo etilo.

R^2 se define como un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y un grupo alquilo inferior es preferente. Entre los grupos alquilo inferior, un grupo metilo o un grupo etilo es más preferente, y un grupo metilo es aún más preferente. Hay otra realización en la que un átomo de hidrógeno es preferente.

Con respecto a una combinación de R^1 y R^2 , las combinaciones preferentes incluyen la fórmula (R^{1a}) y un átomo de hidrógeno, la fórmula (R^{1b}) y un átomo de hidrógeno, la fórmula (R^{1a}) y un grupo alquilo inferior, la fórmula (R^{1b}) y un grupo alquilo inferior, la fórmula (R^{1a}) y un grupo metilo, la fórmula (R^{1b}) y un grupo metilo, la fórmula (R^{1a}) y un grupo etilo o la fórmula (R^{1b}) y un grupo etilo. La combinación de la fórmula (R^{1a}) y un grupo metilo es más preferente. Además, la combinación de la fórmula (R^{1b}) y un grupo metilo es también más preferente. Hay otra realización en la que la combinación de la fórmula (R^{1a}) y un átomo de hidrógeno, o la combinación de la fórmula (R^{1b}) y un átomo de hidrógeno es preferente.

R^3 y R^4 se definen independientemente como un grupo alquileo inferior, o juntos forman un alquileo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Una combinación en la que R^3 y R^4 ambos son un grupo metilo es preferente. Hay otra realización en la que R^3 y R^4 juntos forman etileno. Hay otra realización en la que R^3 y R^4 juntos forman propan-1,3-diilo.

m se define como cualquier número entero de 1 a 3. Preferentemente, es 1 ó 3, y más preferentemente 1. Hay otra realización en la que es, más preferentemente, 3.

El átomo de carbono indicado con el símbolo "*" para los compuestos representados por la fórmula (1) es un carbono asimétrico. Respecto a una estereoconfiguración de dicho carbono asimétrico, se indican como ejemplo la configuración S y la configuración R. La configuración R es preferente. Los compuestos de la presente invención incluyen cualesquiera isómeros ópticos ópticamente puros, cualquier mezcla que comprende los isómeros ópticos, o racemato de los mismos que se han originado a partir de un carbono asimétrico. Además, según los tipos de un sustituyente, los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más carbonos asimétricos. La estereoconfiguración diferente al carbono asimétrico especificado anteriormente no está específicamente limitada y se puede indicar como ejemplo cualquier estereoconfiguración. Los compuestos de la presente invención incluyen estereoisómeros originados a partir de dichos uno o más carbonos asimétricos, incluyendo estereoisómeros tales como isómeros ópticos en forma pura, diastereoisómeros, etc., cualquier mezcla que comprende los estereoisómeros, o racemato de los mismos, etc. Además, cuando los compuestos de la presente invención tienen un doble enlace olefínico o una estructura cíclica, dos o más estereoisómeros pueden estar presentes. Además, cualesquiera estereoisómeros en forma pura o cualquier mezcla que comprenda los estereoisómeros están todos dentro del alcance de los compuestos de la presente invención. Aún más, algunos compuestos de la presente invención que se representan por la fórmula (1) pueden estar presentes como un tautómero. La presencia de dicho tautómero será obvia para un especialista en la técnica y el tautómero también está dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos representados por la fórmula (1) también pueden estar presentes como una sal. Con respecto a una sal de los compuestos de la presente invención, su tipo no está específicamente limitado. Puede ser cualquier sal de adición de ácidos o una sal de adición de bases. También puede estar presente en forma de contraión en una molécula. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente preferibles. El tipo de un ácido y una base que puede formar una sal farmacéuticamente aceptable es bien conocido por los especialistas en la técnica, y los ejemplos incluyen los descritos en el documento J. Pharm. Sci., 1-19 (1977) redactado por Berge y otros. Los ejemplos de una sal de adición de ácidos incluyen una sal de ácido mineral tal como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido sulfúrico, sal de sulfato de hidrógeno, sal de fosfato o sal de hidrogenofosfato, y una sal de ácido orgánico tal como sal de ácido acético, sal de ácido trifluoroacético, sal de ácido glucónico, sal de ácido láctico, sal de ácido salicílico, sal de ácido cítrico, sal de ácido tartárico, sal de ácido ascórbico, sal de ácido succínico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido fórmico, sal de ácido benzoico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico o sal de ácido p-toluenosulfónico y similares. Cuando uno o más sustituyente comprende un resto ácido, los ejemplos de una sal de adición de bases incluyen una sal de metal alcalino tal como sal de sodio o sal de potasio y similares, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de magnesio o sal de calcio y similares, una sal de amina orgánica tal como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de procaina, sal de picolina, sal de dicitlohexilamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina o sal de tris(hidroximetil)aminometano y similares, o una sal de adición de aminoácidos tal como sal

de arginina, sal de lisina, sal de ornitina, sal de serina, sal de glicina, sal de ácido aspártico o sal de ácido glutámico y similares.

La combinación de un sustituyente para los compuestos representados por la fórmula (1) no está específicamente limitada y los ejemplos preferentes incluyen los siguientes.

(a-1) Un compuesto en el que R^2 es un átomo de hidrógeno, y cada uno de R^3 y R^4 es metilo

(a-2) Un compuesto en el que cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es metilo

(a-3) Un compuesto en el que R^2 es metilo, y R^3 y R^4 juntos forman etileno

(a-4) Un compuesto en el que R^2 es metilo y R^3 y R^4 juntos forman propan-1,3-diilo

(b-1) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es fenilo

(b-2) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es naftalen-2-ilo

(b-3) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es 2,3-dihidroinden-2-ilo

(b-4) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es 3-fluoro-4-metilfenilo

(b-5) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es 4-cloro-3-fluorofenilo

(b-5) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es 3-fluoro-4-isopropilfenilo

(b-6) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es tiofen-2-ilo

(b-7) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es tiofen-3-ilo

(b-8) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es 2-fluorofenilo

(b-9) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es 3-fluorofenilo

(b-10) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es 4-fluorofenilo

(b-11) Un compuesto, según cualquiera de (a-1) a (a-4), en el que A es difluorofenilo

(c-1) Un compuesto, según cualquiera de (b-1) a (b-11), en el que Ar^2 es Ar^{2a}

(c-2) Un compuesto, según cualquiera de (b-1) a (b-11), en el que Ar^2 es Ar^{2b}

(c-3) Un compuesto, según cualquiera de (b-1) a (b-11), en el que Ar^2 es Ar^{2c}

(d-1) Un compuesto, según cualquiera de (c-1) a (c-3), en el que cada uno de R^7 y R^8 es un átomo de hidrógeno

(d-2) Un compuesto, según cualquiera de (c-1) a (c-3), en el que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un átomo de flúor

(d-3) Un compuesto, según cualquiera de (c-1) a (c-3), en el que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un átomo de cloro

(d-4) Un compuesto, según cualquiera de (c-1) a (c-3), en el que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo metilo

(d-5) Un compuesto, según cualquiera de (c-1) a (c-3), en el que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo etilo

(d-6) Un compuesto, según cualquiera de (c-1) a (c-3), en el que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo trifluorometilo

(d-7) Un compuesto, según cualquiera de (c-1) a (c-3), en el que R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo trifluorometoxi

(e) Un compuesto, según cualquiera de (d-1) a (d-7), en el que R^9 es $-J-COOR^{10}$

(f-1) Un compuesto, según (e), en el que R^{10} es un átomo de hidrógeno

- (f-2) Un compuesto, según (e), en el que R^{10} es un grupo alquilo inferior
- 5 (g-1) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es un enlace covalente
- (g-2) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-CH_2-$
- (g-3) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-CH_2CH_2-$
- 10 (g-4) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-CH=CH-$
- (g-5) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-CH_2CH_2CH_2-$
- (g-6) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-OCH_2-$
- 15 (g-7) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-OCH_2CH_2-$
- (g-8) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-NHCH_2-$
- 20 (g-9) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-NHCH_2CH_2-$
- (g-10) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-C\equiv CCH_2CH_2-$
- (g-11) Un compuesto, según (f-1) o (f-2), en el que J es $-C\equiv CCH_2CH_2CH_2-$
- 25 (h-1) Un compuesto, según cualquiera de (g-1) a (g-11), en el que $p = 0$
- (h-2) Un compuesto, según cualquiera de (g-1) a (g-11), en el que $p = 1$
- 30 (i-1) Un compuesto, según (h-1) o (h-2), en el que $m = 1$
- (i-2) Un compuesto, según (h-1) o (h-2), en el que $m = 3$
- (j-1) Un compuesto, según (i-1) o (i-2), en el que R^1 es R^{1a}
- 35 (j-2) Un compuesto, según (i-1) o (i-2), en el que R^1 es R^{1b}
- (k-1) Un compuesto, según (j-1), en el que Ar^1 es Ar^{1a}
- 40 (k-2) Un compuesto, según (j-1), en el que Ar^1 es Ar^{1b}
- (k-3) Un compuesto, según (j-1), en el que Ar^1 es Ar^{1c}
- (l-1) Un compuesto, según cualquiera de (k-1) a (k-3), en el que cada uno de R^5 y R^6 es un átomo de hidrógeno
- 45 (l-2) Un compuesto, según cualquiera de (k-1) a (k-3), en el que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un átomo de flúor
- (l-3) Un compuesto, según cualquiera de (k-1) a (k-3), en el que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un átomo de cloro
- 50 (l-4) Un compuesto, según cualquiera de (k-1) a (k-3), en el que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo metilo
- (l-5) Un compuesto, según cualquiera de (k-1) a (k-3), en el que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo etilo
- 55 (l-6) Un compuesto, según cualquiera de (k-1) a (k-3), en el que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo trifluorometilo
- (l-7) Un compuesto, según cualquiera de (k-1) a (k-3), en el que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo trifluorometoxi
- 60 (l-8) Un compuesto, según cualquiera de (k-1) a (k-3), en el que cada uno de R^5 y R^6 es un átomo de flúor
- 65 (l-9) Un compuesto, según cualquiera de (k-1) a (k-3), en el que cada uno de R^5 y R^6 es un átomo de cloro.

(Método de preparación)

Los compuestos de la presente invención son nuevos compuestos, que nunca se han dado a conocer en bibliografía alguna. Aunque los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (1) pueden prepararse según el método descrito más adelante, por ejemplo, el método de preparación de los compuestos de la presente invención no está limitado a ello.

Para la reacción respectiva, el tiempo de reacción no está específicamente limitado. Dado que el progreso de una reacción puede monitorizarse fácilmente utilizando un medio analítico que se describe más adelante, cada reacción puede interrumpirse cuando la cantidad de un compuesto diana es la más alta. Además, cada reacción puede llevarse a cabo en atmósfera de gas inerte tal como una corriente de nitrógeno o corriente de argón, etc., si se requiere. Además, para cada reacción, un grupo protector puede introducirse y también la desprotección puede llevarse a cabo, si se requiere. Un grupo protector y un método para la protección y la desprotección que pueden utilizarse para cada reacción no están específicamente limitados si pertenecen a un grupo protector y un método para protección y desprotección que es utilizado habitualmente para síntesis orgánica. Por ejemplo, un grupo protector conocido públicamente y un método para protección y desprotección que se conocen en la bibliografía (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos Protectores en Síntesis Orgánica], Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.) pueden seleccionarse y utilizarse apropiadamente. Además, si se requiere, cualquier número de protección y desprotección pueden llevarse a cabo durante cualquier fase del proceso de reacción para preparar los compuestos que se representan por la fórmula (1).

Los ejemplos de un grupo funcional que puede protegerse y/o desprotegerse durante el proceso de reacción para preparar los compuestos que se representan por la fórmula (1) incluyen un grupo carboxilo (-COOH), un grupo hidroxilo (-OH), un grupo carbonilo (-CO-), un grupo amino primario (-NH₂), y un grupo amino secundario (-NH-) y similares. Además, para un heterociclo como indol e indazol, etc., por ejemplo, un grupo de átomos que incluye un nitrógeno al que se une un átomo de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno que constituyen el anillo (es decir, -NH-) es también un grupo funcional que puede protegerse y/o desprotegerse.

En cuanto a un grupo protector para un grupo carboxilo, pueden mencionarse un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está sustituido con un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, etc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo alilo, un grupo metoxietilo o un grupo tricloroetilo, etc.

En cuanto a un grupo protector para un grupo hidroxilo, pueden mencionarse un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está sustituido con un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo sililo que está sustituido con tres grupos alquilo diferentes o iguales que tienen de 1 a 4 átomos de carbono o grupos fenilo, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo propargilo o un grupo trimetilsilietilo, etc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo alilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo metoxietilo (MEM), un grupo tricloroetilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo clorofenilo, un grupo bencilo, un grupo metilbencilo, un grupo clorobencilo, un grupo diclorobencilo, un grupo fluorobencilo, un grupo trifluorometilbencilo, un grupo nitrobencilo, un grupo metoxifenilo, un grupo N-metilaminobencilo, un grupo N,N-dimetilaminobencilo, un grupo fenacilo, un grupo tritilo, un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo tetrahidropiraniilo (THP), un grupo tetrahidrofurilo, un grupo propargilo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc) o un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), etc.

En cuanto a un grupo protector para un grupo carbonilo, puede mencionarse un grupo acetal, por ejemplo. Los ejemplos específicos incluyen dimetilacetal, dietilacetal o etilenacetal, etc.

En cuanto a un grupo protector para un grupo amino, pueden mencionarse un grupo bencilo, un grupo metilbencilo, un grupo clorobencilo, un grupo diclorobencilo, un grupo fluorobencilo, un grupo trifluorometilbencilo, un grupo nitrobencilo, un grupo metoxifenilo, un grupo N-metilaminobencilo, un grupo N,N-dimetilaminobencilo, un grupo fenacilo, un grupo acetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo aliloxycarbonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo (Boc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo, un grupo benciloximetilo (BOM) o un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), etc.

Además, con respecto a un método de desprotección que se utiliza generalmente en la presente invención, se pueden indicar como ejemplos los métodos de desprotección 1 a 6 que se describirán más adelante.

Método de desprotección 1. Se lleva a cabo una reacción de desprotección en base a hidrólisis alcalina, por ejemplo, mediante la reacción con una base en un disolvente polar. Los ejemplos de base incluyen, por ejemplo, una base de

metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, metóxido sódico o t-butoxido potásico, etc., y una base orgánica tal como trietilamina, etc. La cantidad a utilizar de estas bases es generalmente de 1 a 20 veces, preferentemente de 1 a 10 veces la cantidad molar de un compuesto de reacción para una base de metal alcalino, y de 1 mol a la cantidad molar en exceso para una base orgánica. El disolvente de reacción es, generalmente, un medio inerte que no interfiere en una reacción. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar. Los ejemplos del disolvente polar incluyen agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF) o dioxano y similares. También puede utilizarse una mezcla de los mismos, si fuera necesario. La temperatura de la reacción se selecciona apropiadamente entre -10°C y la temperatura de reflujo de un disolvente, por ejemplo. El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 72 horas, preferentemente de 1 a 48 horas cuando se utiliza una base de metal alcalino. Cuando se utiliza una base orgánica, es generalmente de 5 horas a 14 días. Dado que el progreso de la reacción puede monitorizarse mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), etc., la reacción normalmente puede interrumpirse apropiadamente cuando la cantidad de un compuesto diana es la más alta.

Método de desprotección 2. Se lleva a cabo la reacción de desprotección en condiciones ácidas, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo o anisol, etc., en presencia de un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, etc., ácido de Lewis tal como tribromuro de boro, trifluoruro de boro, bromuro de aluminio o cloruro de aluminio y similares, o un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y similares o una mezcla de los mismos a la temperatura de -10 a 100°C. Además, existe otro método en el que se añaden etanotiol, o 1,2-etanoditiol, etc., como aditivo.

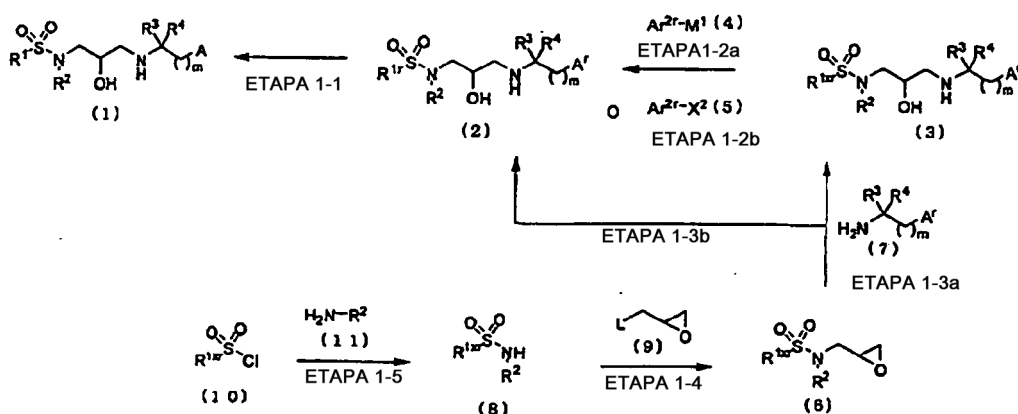
Método de desprotección 3. La reacción de desprotección en base a hidrogenación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dietílico y similares, un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol y similares, un disolvente aromático tal como benceno o tolueno y similares, un disolvente cetónico tal como acetona o metiletilcetona y similares, un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo y similares, un disolvente de amida tal como dimetilformamida y similares, un disolvente de éster tal como acetato de etilo y similares, agua, ácido acético o un disolvente mixto que comprende dos o más de ellos en presencia de un catalizador tal como polvo de paladio sobre carbono, óxido de platino, níquel activado y una fuente de hidrógeno tal como gas de hidrógeno atmosférico o presurizado, formiato de amonio o hidrato de hidrazina y similares a la temperatura de -10 a 60°C.

Método de desprotección 4. Se lleva a cabo la reacción de desprotección de un grupo sililo, por ejemplo, utilizando fluoruro de tetra-n-butilamonio y similares en un disolvente orgánico que es miscible con agua (por ejemplo, tetrahidrofurano o acetonitrilo y similares) a la temperatura de -10 a 60°C.

Método de desprotección 5. Se lleva a cabo la reacción de desprotección utilizando un metal en un disolvente ácido, por ejemplo, en ácido acético, una solución tampón que tiene un pH 4,2 - 7,2, o un disolvente mixto que los comprende y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano y similares en presencia de polvo de zinc, con o sin ultrasonificación, a la temperatura de -10 a 60°C.

Método de desprotección 6. Se lleva a cabo la reacción de desprotección utilizando un complejo metálico, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano o etanol y similares, agua o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de un agente de captura tal como hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfina, dietilamina o pirrolidina y similares, un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico o ácido 2-etilhexanoico y similares y/o una sal de ácido orgánico tal como 2-etilhexanoato sódico o 2-etilhexanoato potásico y similares, con o sin un reactivo de fosfina tal como trifenilfosfina y similares utilizando un complejo metálico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), 2-clorobis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), o clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) y similares, a la temperatura de -10 a 60°C.

Los compuestos que se representan por la fórmula (1) pueden producirse según etapas de reacción descritas en las siguientes figuras, por ejemplo. En las siguientes figuras, "Esquema" es "esquema de reacción", "ETAPA" es "etapa de reacción" y "O" indica "o". Por lo tanto, por ejemplo, "Esquema 1" indica "esquema 1" y "ETAPA 1-1" indica "etapa 1-1".



Esquema 1

Por ejemplo, los compuestos que se representan por la fórmula descrita anteriormente (1) pueden producirse desprotegiendo un grupo protector de los compuestos que se representan por la fórmula descrita anteriormente (2) [en la que, R^{1r} y R^{2r} respectivamente tienen el mismo significado que R^1 y R^2 o, como mínimo, uno de estos grupos puede estar protegido; A' tiene el mismo significado que A o, como mínimo, un grupo puede estar protegido; R^3 , R^4 y m tienen el mismo significado que el anterior]. (Etapas 1-1)

La desprotección del grupo protector comprendido en la fórmula (2) puede llevarse a cabo fácilmente, por ejemplo, utilizando un método conocido establecido tal como los Métodos de desprotección 1 a 6 descritos anteriormente en referencia a la bibliografía descrita anteriormente.

Por ejemplo, para una reacción de conversión a partir de los compuestos de fórmula (2) en los compuestos de fórmula (1), cuando se lleva a cabo una desprotección en base a la hidrólisis de ésteres, la hidrólisis se lleva a cabo, preferentemente, en condiciones básicas o ácidas. Cuando un éster es un éster alquílico primario tal como éster metílico o éster etílico y similares, la hidrólisis se lleva a cabo, preferentemente, en condiciones básicas. En cuanto a una base que se utiliza para la hidrólisis en condiciones básicas, los ejemplos incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio y similares, hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario o hidróxido de calcio y similares, carbonatos alcalinos tales como carbonato sódico o carbonato potásico y similares, y alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido sódico o t-butoxido potásico y similares. La cantidad a utilizar de una base es, preferentemente, de 1 a 20 moles, más preferentemente de 1 a 10 moles en comparación con los compuestos de fórmula (2). Un disolvente inerte que puede utilizarse para la reacción de hidrólisis incluye agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano y similares, y un disolvente mixto de los mismos también puede utilizarse, si se requiere. La temperatura de reacción varía dependiendo de un compuesto de partida, una base, un disolvente y similares, y puede estar en el intervalo de una temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de un disolvente.

Cuando un éster es un éster alquílico terciario, tal como éster t-butílico y similares, es preferible que una reacción de hidrólisis se lleve a cabo en condiciones ácidas. Los ejemplos de un ácido que pueden utilizarse para la reacción de hidrólisis en condiciones ácidas incluyen un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, etc., y un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético y similares. La cantidad a utilizar de un ácido es preferentemente de 0,1 a un exceso de moles, más preferentemente de 1 a un exceso de moles en comparación con los compuestos de fórmula (2). Los ejemplos de un disolvente que puede utilizarse para la reacción de hidrólisis incluyen agua, acetato de etilo o dioxano y similares. Un disolvente mixto de los mismos también puede utilizarse, si fuera necesario. Además, la reacción puede llevarse a cabo sin ningún disolvente. La temperatura de reacción varía dependiendo de un compuesto de partida, un ácido, un disolvente y similares, y puede estar en el intervalo de -50°C a la temperatura de reflujo de un disolvente, preferentemente en el intervalo de -20°C a 50°C .

Además, cuando el compuesto que tiene la fórmula (2) no comprende ningún grupo protector, un especialista en la técnica entendería fácilmente que el compuesto que tiene la fórmula (2) corresponde a los compuestos de fórmula (1).

Cuando los compuestos de fórmula (1) comprenden un grupo alcoxycarbonilo en parte de la estructura química de R^1 , por ejemplo, un ácido carboxílico correspondiente y un alcohol correspondiente pueden utilizarse para una reacción de esterificación para proporcionar los compuestos de fórmula (2).

Para una reacción de esterificación, puede mencionarse un método en el que la deshidratación se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido, si se requiere, y se lleva a cabo una reacción entre ácido carboxílico y alcohol. Los ejemplos de un catalizador ácido que puede utilizarse para la reacción incluyen un ácido inorgánico tal como

ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico y similares, un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico y similares, y ácido de Lewis tal como complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico, y similares. La cantidad a utilizar de un catalizador ácido es de 0,1 a un exceso de moles en comparación con el ácido carboxílico utilizado. La cantidad a utilizar de un alcohol es de 1 mol a un exceso de moles en comparación con el ácido carboxílico utilizado. Los ejemplos de un disolvente inerte que puede utilizarse para la reacción incluyen un disolvente hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano y similares, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o dioxano y similares, y un disolvente hidrocarbonado aromático tal como benceno, tolueno, xileno o clorobenceno y similares, y un disolvente mixto que comprende dos o más de ellos también puede utilizarse. Además, un alcohol que se utiliza para la reacción también puede utilizarse como disolvente, y la reacción puede llevarse a cabo sin disolvente alguno. Con respecto a un método de deshidratación que se emplea para la reacción de esterificación, si se requiere, se puede indicar como ejemplo un método en el que se utiliza un disolvente tal como benceno, tolueno y similares que forma una mezcla azeotrópica con agua y el agua azeotrópica se retira utilizando un aparato de Dean-Stark, etc. La temperatura de reacción varía dependiendo de un compuesto de partida, un catalizador, un disolvente y similares, y normalmente puede estar en el intervalo de -20°C a la temperatura de reflujo de un disolvente.

La realización de una reacción de esterificación no está limitada al método descrito anteriormente. Puede llevarse a cabo, por ejemplo, en vista del documento "Esterification using an alcohol" [Esterificación utilizando un alcohol] (New Experimental Chemistry Series, Vol. 14, página 1002, The Chemical Society of Japan, Maruzen publishing company), "Esterification using an O-alkylating agent" [Esterificación utilizando un agente O-alkilante] (ibid, página 1002), "Esterification using a alkyl valide" [Esterificación utilizando un haluro de alquilo] (ibid, página 1008), y "Esterification reaction using a dehydrating agent" [Reacción de esterificación utilizando un agente deshidratante] (ibid, Vol. 22, página 45), y similares.

Los compuestos de fórmula (2) en la que R^{1r} corresponde a R^{1ar} [R^{1ar} puede tener el mismo significado que R^{1a} , o corresponder a R^{1a} de los cuales uno o más grupos están protegidos] pueden producirse haciendo reaccionar a los compuestos de fórmula (3) en la que R^{1xr} corresponde a $Ar^{1xr}-(CH_2)_p$ [en la fórmula, R^{1xr} tiene el mismo significado que R^{1r} o representa $Ar^{1xr}-(CH_2)_p$ (siempre que, Ar^{1xr} corresponda a Ar^1 del cual cualquiera de los átomos de hidrógeno que se une al átomo de carbono se sustituye con un grupo saliente X^1 , y uno o más grupos pueden estar protegidos.), R^2 , A^r , R^3 , R^4 , y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.] con los compuestos de fórmula (4) [en la fórmula, Ar^{2r} tiene el mismo significado que Ar^2 o corresponde a Ar^2 del cual como mínimo un grupo está protegido, y M^1 es un grupo representado por la fórmula B (OR^{B1}) (OR^{B2}) (siempre que, R^{B1} y R^{B2} puedan ser iguales o diferentes entre sí y representen un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o R^{B1} y R^{B2} pueden formar juntos un grupo 1,1,2,2-tetrametiletileno.)] en base a la reacción de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio (etapa 1-2a).

Con respecto a los compuestos de fórmula (3) que se utilizan para la reacción de Suzuki, los ejemplos de los grupos salientes X^1 incluyen un grupo halógeno tal como un grupo de cloro, un grupo de bromo o un grupo de yodo o un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido tal como un grupo trifluorometanosulfonilo, etc. Un grupo de bromo, un grupo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonilo son preferentes.

Con respecto a los compuestos de fórmula (4) que se utilizan para la reacción de Suzuki, tanto R^{B1} como R^{B2} son, preferentemente, un átomo de hidrógeno. Además, según otra realización, es preferible que R^{B1} y R^{B2} juntos formen un grupo 1,1,2,2-tetrametiletileno.

Además, los compuestos representados por la fórmula (2) también pueden producirse mediante el método de la etapa 1-2b. Específicamente, cuando los compuestos representados por la fórmula (3) tiene un átomo de bromo para un sustituyente de R^{1xr} , se lleva a cabo una reacción de boración conocida con éster borónico para los compuestos de la fórmula (3) y el compuesto resultante se hace reaccionar con los compuestos representados por la fórmula (5) $Ar^{2r}-X^2$ [en la fórmula, Ar^{2r} es tal como se ha definido anteriormente y X^2 es un grupo saliente] según la reacción de Suzuki descrita anteriormente para dar los compuestos de la fórmula (2) (etapa 1-2b).

Los ejemplos de catalizador de paladio que puede utilizarse para la reacción de Suzuki incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(metildifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio, diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio, diclorobis(trietilfosfina)paladio, acetato de paladio, cloruro de paladio, clorobis(acetonitrilo)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio o clorobis(difenilfosfinoferroceno)paladio y similares. Además, también puede utilizarse un catalizador que se prepara a partir de acetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, etc., y cierto ligando. La valencia del paladio es de 0 ó +2, por ejemplo. Los ejemplos de un ligando para paladio incluyen un ligando de fosfina tal como trifurilfosfina, tri(*o*-tolil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, tri(*t*-butil)fosfina, diciclohexilfenilfosfina, 1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno, 2-diciclohexilfosfino-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo o 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, etc., o un ligando no de fosfina tal como imidazol-2-ilidencarbeno y similares.

La cantidad del catalizador de paladio utilizado para la reacción de Suzuki es, preferentemente, del 0,01 - 20% molar y, más preferentemente, el 0,1 - 10% molar. Una base que puede utilizarse para la reacción de Suzuki incluye, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, fluoruro potásico, fosfato

potásico, acetato potásico, trietilamina, hidróxido potásico, hidróxido sódico, metóxido sódico o metóxido de litio y similares.

5 Un disolvente inerte utilizado para la reacción de Suzuki incluye un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno, xileno o hexano y similares, un disolvente hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano o cloroformo y similares, un disolvente de sulfóxido tal como dimetilsulfóxido y similares, un disolvente de amida tal como dimetilformamida y similares, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, dioxanos o diglima y similares, un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol y similares, un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo y similares, 10 un disolvente cetónico tal como acetona o ciclohexanona y similares, un disolvente de éster tal como acetato de etilo y similares, o un disolvente heterocíclico tal como piridina y similares. Dos o más de estos disolventes orgánicos pueden utilizarse en forma de mezcla. Además, con respecto a un sistema disolvente, puede utilizarse cualquiera de un sistema de dos fases que comprende agua y un disolvente orgánico, disolvente orgánico que comprende agua, o sistema de disolvente orgánico homogéneo.

15 La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, catalizador, base, disolvente y similares. En general, la reacción se lleva a cabo, preferentemente, en el intervalo de temperatura de 0°C a 150°C. Preferentemente, está en el intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 120°C.

20 Los compuestos de fórmula (3) pueden producirse haciendo reaccionar a los compuestos de fórmula (6) [en la fórmula, R^{1r} y R^2 son iguales a como se han definido anteriormente] con los compuestos de fórmula (7) [en la fórmula, A^r , R^3 , R^4 , y m son iguales a como se han definido anteriormente] en base a una reacción de alquilación (etapa 1-3a).

25 La reacción de alquilación puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador ácido, si fuera necesario. Como catalizador ácido, un catalizador ácido de Lewis tal como perclorato de litio y similares es preferente.

La cantidad de un catalizador ácido utilizada para la reacción de alquilación es, preferentemente, de 0,01 a 10 equivalentes, más preferentemente de 0,1 a 2 equivalentes en comparación con los compuestos de fórmula (7).

30 Un disolvente que puede utilizarse para la reacción de alquilación no está específicamente limitado, si es inerte, a la reacción de alquilación. Los ejemplos del mismo incluyen un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno o xileno y similares, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano o diglima y similares, un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol y similares o un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo y similares. Además, dos o más disolventes orgánicos pueden utilizarse como una mezcla. Preferentemente, éste es tolueno, 35 etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo y similares.

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, catalizador, disolvente y similares, y normalmente puede estar en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

40 Los compuestos de fórmula (2) en la que R^{1r} no es R^{1ar} pueden producirse haciendo reaccionar a los compuestos de fórmula (6) en la que R^{1r} no es R^{1ar} con los compuestos de fórmula (7) de la misma manera que en la etapa 1-3a descrita anteriormente (etapa 1-3b).

45 Los compuestos de fórmula (6) pueden producirse haciendo reaccionar a los compuestos de fórmula (8) [en la fórmula, R^{1r} y R^2 son iguales a como se han definido anteriormente] con los compuestos de fórmula (9) [en la fórmula, L representa un grupo saliente] en base a una reacción de alquilación (etapa 1-4).

50 Con respecto a la estereoconfiguración de un carbono asimétrico que está presente en un compuesto que tiene la fórmula (9) utilizado para la reacción de alquilación, se indican como ejemplo la configuración R o la configuración S . Puede utilizarse cualquiera de los isómeros ópticos ópticamente puros de los compuestos de fórmula (9), cualquier mezcla del isómero óptico, o racemato del mismo.

55 En cuanto a un grupo saliente L , se indican como ejemplo un grupo halógeno tal como un grupo de cloro, un grupo de bromo o un grupo de yodo, etc., un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido tal como un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo metanosulfonilo y similares, y un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido tal como un grupo benzenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo 3-nitrobenzenosulfonilo y similares. Los ejemplos más preferentes incluyen un grupo de cloro, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo 3-nitrobenzenosulfonilo y similares y un grupo 3-nitrobenzenosulfonilo es aún más preferente.

60 En cuanto a una base que puede utilizarse para la reacción de alquilación, se indican como ejemplo carbonato alcalino tal como carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio y similares.

65 La cantidad a utilizar de los compuestos de fórmula (9) para la reacción de alquilación es, preferentemente, de 0,5 a 10 veces, más preferentemente de 1 a 5 veces la cantidad molar de los compuestos de fórmula (8).

Un disolvente inerte que puede utilizarse para la reacción de alquilación incluye un disolvente cetónico tal como acetona y similares, un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo y similares, un disolvente de amida tal como dimetilformamida y similares. Dimetilformamida y similares es preferente.

- 5 La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, base, disolvente y similares, y normalmente puede estar en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo de un disolvente, preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de un disolvente.

10 Los compuestos de fórmula (8) pueden producirse haciendo reaccionar a los compuestos de fórmula (10) [en la fórmula, R^{1x} es igual a como se ha definido anteriormente] con los compuestos de fórmula (11) [en la fórmula, R^2 es igual a como se ha definido anteriormente] en base a una reacción de sulfonilación en presencia de una base, si fuera necesario (etapa 1-5). En cuanto a una base que puede utilizarse, si fuera necesario, para la reacción de sulfonilación, se indican como ejemplo una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina y similares, y una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico y similares. La cantidad a utilizar de la base es, preferentemente, de 1 a 10 veces, preferentemente de 1 a 5 veces la cantidad molar de los compuestos de fórmula (10).

La cantidad a utilizar de los compuestos de fórmula (11) para la reacción de sulfonilación es, preferentemente, de 0,1 a 20 veces, más preferentemente de 0,5 a 10 veces la cantidad molar de los compuestos de fórmula (10).

20 La mayoría de los compuestos que se representan por la fórmula (10) son conocidos públicamente y están disponibles en el mercado. Además, estos pueden producirse fácilmente a partir de un compuesto disponible en el mercado según un método conocido establecido para sintetizar haluros de sulfonilo tal como se describe en la bibliografía (Experimental Chemistry Series, 4ª Edición, Vol. 24, Capítulo 7, Maruzen), etc.

25 La mayoría de los compuestos que se representan por la fórmula (4) que se utilizan para la etapa descrita anteriormente 1-2a son conocidos públicamente y están disponibles en el mercado. Además, pueden producirse según un método conocido establecido tal como se describe en la bibliografía (Organic Syntheses Via Boranes, [Síntesis Orgánicas Mediante Boranos] Volumen 3 Suzuki Coupling, 2003, Aldrich Chemical Company, Inc.), etc.

30 Los compuestos de fórmula (4) en la que R^{B1} y R^{B2} son un grupo alquilo inferior, por ejemplo, pueden producirse haciendo reaccionar a los compuestos que se representan por la fórmula $Ar^{2r}-M^2$ [en la fórmula, Ar^{2r} es igual a como se ha definido anteriormente, y M^2 representa un átomo de metal alcalino tal como litio y similares, o un grupo de metal alcalinotérreo monohalogenado tal como un grupo monoclormagnesio, un grupo monobromomagnesio o un grupo monoyodomagnesio y similares.] con borato de trialquilo. Los ejemplos de un grupo alquilo inferior para borato de trialquilo que se utiliza para la reacción incluyen un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo y similares, y un grupo isopropilo es preferente. Los ejemplos de un disolvente inerte que puede utilizarse para la reacción incluyen un disolvente hidrocarbonado tal como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, benceno o tolueno y similares, y un disolvente de éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dietoxietano y similares. Además, también puede utilizarse un disolvente mixto que comprende dos o más de ellos. La cantidad del borato de trialquilo que se utiliza para la reacción es de 0,5 a 1,5 veces la cantidad molar de los compuestos que se representan por la fórmula $Ar^{2r}-M^2$. La temperatura de reacción varía dependiendo de un compuesto de partida, un disolvente y similares, y normalmente puede estar en el intervalo de -100°C a temperatura ambiente, por ejemplo. Los compuestos representados por la fórmula $Ar^{2r}-M^2$ pueden obtenerse en el mercado, o pueden prepararse fácilmente según un método de preparación conocido.

35 Para los compuestos representados por la fórmula (4) en la que R^{B1} y R^{B2} son un átomo de hidrógeno, pueden producirse mediante hidrólisis de los compuestos representados por la fórmula (4) en la que R^{B1} y R^{B2} son un grupo alquilo inferior con ácido mineral. Los ejemplos de ácidos minerales para la reacción de hidrólisis incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Con respecto a un disolvente que se utiliza para la reacción de hidrólisis, se puede indicar como ejemplo el disolvente que se utiliza para el método para producir el compuesto representado por la fórmula (4) en la que R^{B1} y R^{B2} son un grupo alquilo inferior. La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de reacción, disolvente y similares. En general, puede ser de -20°C a 50°C.

55 La mayoría de los compuestos de fórmula (4) en la que R^{B1} y R^{B2} juntos forman un grupo 1,1,2,2-tetrametilileno pueden obtenerse en el mercado. Además, pueden producirse haciendo reaccionar a los compuestos que se representan por la fórmula $Ar^{2r}-X^2$ [en la fórmula, Ar^{2r} y X^2 son iguales a como se han definido anteriormente] con un compuesto de boro en presencia de un catalizador de paladio. En cuanto al catalizador de paladio que puede utilizarse para la reacción, se pueden indicar como ejemplo los descritos para la anterior etapa 1-2. Además, también puede utilizarse un catalizador que se prepara a partir de acetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, etc., y cierto ligando. La valencia del paladio es 0 ó +2, por ejemplo. En cuanto a un ligando para paladio, se pueden indicar como ejemplo los descritos para la anterior etapa 1-2.

60 En cuanto a un grupo saliente X^2 , se indican como ejemplo un grupo halógeno tal como un grupo de cloro, un grupo de bromo o un grupo de yodo, etc., o un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido tal como un grupo

trifluorometanosulfonilo y similares. Los ejemplos preferentes incluyen un grupo de bromo, un grupo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonilo y similares.

La cantidad del catalizador de paladio utilizada para la reacción es, preferentemente, el 0,01 - 20% molar y, más preferentemente, el 0,1 - 10% molar.

Un compuesto de boro utilizado para la reacción incluye 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano o bis(pinacolato)diboro y similares.

Una base que puede utilizarse para la reacción incluye, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, fluoruro potásico, fosfato potásico, acetato potásico, trietilamina, hidróxido potásico, hidróxido sódico, metóxido sódico o metóxido de litio y similares.

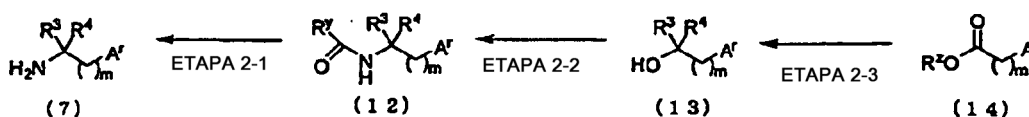
Los ejemplos de un disolvente inerte utilizado para la reacción incluyen un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno, xileno o hexano y similares, un disolvente hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano o cloroformo y similares, un disolvente de sulfóxido tal como dimetilsulfóxido y similares, un disolvente de amida tal como dimetilformamida y similares, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano o diglima y similares, un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol y similares, un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo y similares, un disolvente cetónico tal como acetona o ciclohexanona y similares, un disolvente de éster tal como acetato de etilo y similares, o un disolvente heterocíclico tal como piridina y similares. Dos o más de estos disolventes orgánicos pueden utilizarse como una mezcla. Además, con respecto a un sistema disolvente, puede utilizarse cualquiera de un sistema de dos fases que comprende agua y un disolvente orgánico, disolvente orgánico que comprende agua o un sistema disolvente orgánico homogéneo.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, catalizador, base, disolvente y similares. En general, la reacción se lleva a cabo preferentemente en el intervalo de temperatura de 0°C a 150°C. Preferentemente, está en el intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 120°C.

La mayoría de los compuestos que se representan por la fórmula (5) y se utilizan para la anterior etapa 1-2b son bien conocidos y pueden obtenerse en el mercado, o pueden prepararse fácilmente según un método de preparación conocido.

Además, para las fórmulas (2), (3), (6), y (8), los sustituyentes pueden convertirse dentro del alcance de R^{1xr} descrito anteriormente en base a un método conocido para cada fórmula.

La mayoría de los compuestos de fórmula (7) que se utilizan para la anterior etapa 1-3a o etapa 1-3b son bien conocidos, están disponibles en el mercado o pueden producirse según métodos conocidos establecidos, por ejemplo, siguiendo las etapas de reacción descritas en las siguientes figuras. En las siguientes figuras, "Esquema" es "esquema de reacción". Por ejemplo, "Esquema 2" indica "esquema 2". Además, "ETAPA" es "etapa de la reacción" y "ETAPA 2-1" indica "etapa 2-1".



Esquema 2

Por ejemplo, los compuestos que se representan por la fórmula descrita anteriormente (7) pueden producirse mediante reacción de hidrólisis de los compuestos que se representan por la fórmula descrita anteriormente (12) [en la que, R^y representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo inferior y R^3 , R^4 , A^r y m tienen el mismo significado que el anterior] (etapa 2-1).

En cuanto a una base que se utiliza para la reacción de hidrólisis, se indica como ejemplo un hidróxido alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o hidróxido de bario y similares. La cantidad a utilizar de una base es preferentemente de 1 a 30 veces, preferentemente de 5 a 15 veces la cantidad molar de los compuestos de fórmula (12). Los ejemplos de R^y incluyen un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y similares.

Un disolvente que puede utilizarse para la reacción de hidrólisis no está específicamente limitado, si es inerte para la reacción de hidrólisis. Los ejemplos del mismo incluyen un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o etilenglicol y similares, o un disolvente mixto que los comprende y agua.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, una base, un disolvente y similares. En general, la reacción se lleva a cabo, preferentemente, en el intervalo de temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de un disolvente.

Además, para preparar los compuestos representados por la fórmula (7), se puede indicar como ejemplo un método de calentamiento de los compuestos de la fórmula (12) que tienen un grupo clorometilo como R^y con tiourea en ácido acético. Además, para preparar los compuestos representados por la fórmula (7), se puede indicar como ejemplo un método de tratamiento de los compuestos de la fórmula (12) que tienen un grupo 2-nitrobencilo como R^y con paladio sobre carbono en ácido acético en atmósfera de nitrógeno y a continuación calentarlos en ácido acético.

Los compuestos que se representan por la fórmula descrita anteriormente (12) pueden producirse mediante reacción de Ritter de los compuestos que se representan por la fórmula (13) [en la que, R^3 , R^4 , A^r y m tienen el mismo significado que el anterior]. (Etapa 2-2).

En cuanto a un compuesto ciano utilizado para la reacción de Ritter, se indican como ejemplo cianuro de hidrógeno, acetonitrilo, cloroacetonitrilo, 2-nitrofenilacetonitrilo y similares. Además, el cianuro de hidrógeno que se produce en un sistema de reacción añadiendo un ácido mineral tal como ácido sulfúrico a un cianuro alcalino tal como cianuro sódico, cianuro potásico y similares puede utilizarse sin aislamiento.

El compuesto ciano para la reacción de Ritter se utiliza en una cantidad de 1 a 10 veces, preferentemente de 1 a 5 veces la cantidad molar de los compuestos representados por la fórmula (13).

En cuanto al ácido utilizado para la reacción de Ritter, se indican como ejemplos ácido sulfúrico y similares. El ácido para la reacción de Ritter se utiliza en una cantidad de 1 a 10 veces, preferentemente de 1 a 5 veces la cantidad molar de los compuestos representados por la fórmula (13).

En cuanto a un disolvente utilizado para la reacción de Ritter, se indican como ejemplos ácido acético y similares.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, un ácido, un disolvente y similares. En general, la reacción se lleva a cabo, preferentemente, en el intervalo de temperatura de -100°C a 100°C . Preferentemente, ésta está en el intervalo de temperatura de -50°C a 50°C .

Los compuestos que se representan por la fórmula (13) pueden producirse tratando a los compuestos que se representan por la fórmula (14) [en la que, R^z es un grupo alquilo inferior y A^r y m tienen el mismo significado que el anterior] con un reactivo organometálico tal como haluro de alquil litio o de alquil magnesio y similares (etapa 2-3). Los ejemplos de R^z incluyen un grupo metilo o un grupo etilo y similares.

La cantidad de un reactivo organometálico utilizada para la reacción es, preferentemente, de 2 a 20 veces, preferentemente de 2 a 10 veces la cantidad molar de los compuestos de fórmula (14).

Los ejemplos de un disolvente inerte que puede utilizarse para la reacción incluyen un disolvente hidrocarbonado tal como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, benceno o tolueno y similares, y un disolvente de éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dietoxietano y similares. Además, también puede utilizarse un disolvente mixto que comprende dos o más de los disolventes orgánicos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, un disolvente y similares. En general, la reacción se lleva a cabo preferentemente en el intervalo de temperatura de -100°C a 100°C . Preferentemente, ésta está en el intervalo de temperatura de -50°C a 50°C .

La mayoría de los compuestos que se representan por la fórmula (14) son conocidos públicamente y están disponibles en el mercado. Además, estos pueden producirse fácilmente a partir de compuestos disponibles en el mercado según un método conocido para sintetizar ésteres tal como se describe en la bibliografía (Experimental Chemistry Series, 4^a Edition, Vol. 22, Capítulo 1, Maruzen), etc.

Los compuestos de la presente invención que se obtienen según las descripciones anteriores, compuestos de partida e intermedios de los mismos pueden aislarse y purificarse mediante un método general tal como extracción, destilación y cromatografía, etc.

Con respecto a un método de producción de un material ópticamente activo de los compuestos que se representan por la fórmula (1), se puede indicar como ejemplo un método que utiliza un material ópticamente activo de los compuestos que se representan por la fórmula (9) para la anterior etapa 1-4. El material ópticamente activo de los compuestos que se representan por la fórmula (9) es en su mayoría conocido, está disponible en el mercado o puede producirse fácilmente según un método conocido establecido. Además, existe un método mediante el cual los racematos o la mezcla que comprende los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (1) o intermedios de reacción de los mismos se resuelven en isómeros ópticamente activos siguiendo un método conocido generalmente. Dicho método incluye un método de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando una columna ópticamente activa, y un método de resolución y purificación de diastereómeros que se producen condensando con un reactivo ópticamente activo, seguido por disociación de los mismos, etc. Cuando un intermedio de reacción se

separa para dar una forma ópticamente activa, el método de preparación tal como se ha descrito anteriormente puede llevarse a cabo para producir los compuestos ópticamente activos que se representan por la fórmula (1).

Dado que los compuestos que se representan por la fórmula (1) tienen un grupo amino en la estructura química, una sal de adición de ácidos puede prepararse mediante un método conocido establecido tal como mezclar los compuestos que se representan por la fórmula (1) con un ácido en un disolvente, por ejemplo. Los tipos de una sal de adición de ácidos son iguales que los descritos anteriormente. La cantidad de ácido utilizada para producir una sal por adición de ácidos es, por ejemplo, de 0,1 a 10 equivalentes en comparación con los compuestos que se representan por la fórmula (1). En cuanto a un disolvente que puede utilizarse para la reacción, se indican como ejemplo agua y un disolvente orgánico inerte miscible en agua tal como metanol, etanol, acetona, dioxano y similares. También puede utilizarse una mezcla que comprende dos o más de ellos.

Además, cuando los compuestos que se representan por la fórmula (1) comprenden un grupo funcional ácido tal como un grupo carboxilo, o un grupo hidroxilo fenólico y similares, puede producirse una sal de adición de bases mediante un método conocido establecido, por ejemplo, mezclando los compuestos que se representan por la fórmula (1) con una base en un disolvente, etc. Los tipos de una sal de adición de bases son iguales que los descritos anteriormente. La cantidad de una base utilizada para producir una sal de adición de bases es, por ejemplo, de 0,1 a 10 equivalentes en comparación con los compuestos que se representan por la fórmula (1). En cuanto a un disolvente que puede utilizarse para la reacción, se indican como ejemplo agua y un disolvente orgánico inerte miscible en agua tal como metanol, etanol, acetona, dioxano y similares. También puede utilizarse una mezcla que comprende dos o más de ellos.

Una solución que comprende la sal de adición de ácidos o la sal de adición de bases obtenida mediante el método descrito anteriormente puede concentrarse o puede añadirse adicionalmente un disolvente orgánico miscible en agua que rebaja la solubilidad de las sales disueltas (por ejemplo, butanol, etilmetilcetona y similares) para obtener una sal sólida.

Tal como se muestra en los siguientes ejemplos, los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos no muestran toxicidad mientras exhiben la actividad supresora de la función de CaSR. Por lo tanto, los compuestos y las sales son útiles como componente efectivo para un medicamento.

Se espera que los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables tengan actividad de promover la secreción de PTH actuando sobre CaSR de la glándula paratiroides. Además, se espera que los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables tengan una actividad de aumentar sistemáticamente la densidad mineral ósea y la resistencia ósea. La actividad de promover la secreción de PTH mediante los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables puede evaluarse siguiendo la concentración de PTH en el cultivo, utilizando células paratiroides que se recogen de animales como un bóvido, un mono y similares y a continuación se cultivan. Además, para la evaluación, el cambio de la concentración de PTH en sangre también puede seguirse utilizando un animal experimental tal como una rata, un mono y similares. Además, la actividad de aumentar la densidad mineral ósea y la resistencia ósea mediante los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede evaluarse, por ejemplo, siguiendo la densidad mineral ósea o la resistencia ósea de huesos de las extremidades o las vértebras utilizando un animal modelo de enfermedad tal como una rata modelo que tiene masa ósea reducida después de ooforectomía.

Un medicamento de la presente invención que comprende un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable como componente efectivo puede promover la formación ósea en vertebrados incluyendo el ser humano, preferentemente mamíferos. Por ejemplo, el medicamento de la presente invención es útil para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno óseo tal como osteoporosis, etc. Además, el medicamento de la presente invención es útil como un medicamento para promover la regeneración del hueso.

En cuanto a un trastorno óseo, puede mencionarse un trastorno que muestra densidad mineral ósea reducida y/o deterioro de los tejidos óseos y/o resistencia ósea reducida, etc., que es causado por el desacoplamiento entre resorción ósea y formación ósea en remodelación ósea debido a diversas razones. Como un ejemplo representativo de dicho trastorno óseo, puede mencionarse osteoporosis.

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por resistencia ósea reducida y alto riesgo de fractura ósea, e indica el trastorno definido por la American National Institute of Health (NIH) Consensus Conference en 2000 ("Guidelines of Prevention and Treatment of Osteoporosis [Directrices para la Prevención y el Tratamiento de Osteoporosis], edición de 2006", del Committee for Establishing Guidelines of Prevention and Treatment of Osteoporosis, publicado por Life Science, 2006, Japón). La osteoporosis generalmente se clasifica en osteoporosis primaria que no tiene trastorno básico, y osteoporosis secundaria que sigue a otros trastornos tales como trastorno endocrino y discrasia sanguínea, etc.

La osteoporosis primaria incluye osteoporosis juvenil y osteoporosis degenerativa. Los ejemplos de osteoporosis degenerativa incluyen osteoporosis postmenopáusica o post-ooforectomía y osteoporosis senil.

5 La osteoporosis secundaria incluye osteoporosis inmóvil debida a inmovilidad prolongada, afección de pérdida de peso, etc., osteoporosis relacionada con fármacos debida a la administración de larga duración de corticosteroides y similares, osteoporosis debida a trastornos endocrinos tales como enfermedad de Cushing debida a sobresecreción de esteroides endógenos, hipogonadismo o hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario, hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, osteodistrofia renal, diabetes, etc., osteoporosis debida a discrasia sanguínea tal como mieloma múltiple, linfoma maligno y similares, osteoporosis debida a trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, etc., y osteoporosis debida a trastornos genéticos tales como osteogénesis imperfecta, homocistinuria, síndrome de Marfan, y similares.

15 Los trastornos óseos diferentes de osteoporosis incluyen osteomalacia, osteitis fibrosa, aplasia ósea, trastorno óseo dialítico, hipoparatiroidismo, osteopenia debida a tumores tales como mieloma múltiple, etc., osteopenia debida a la administración de fármacos tales como esteroides, etc., osteopenia y artritis debidas a inflamación, enfermedad periodontal, metástasis ósea de cáncer, hipercalcemia, enfermedad ósea de Paget, espondilitis anquilosante, osteogénesis imperfecta, defecto óseo (defecto óseo alveolar, defecto mandibular, defecto óseo paroxístico de la infancia, etc.), artritis reumatoide, y osteoartritis, rotura en los tejidos articulares, por ejemplo.

20 Además, la anomalía en tejidos óseos que es causada por carga física también se incluye como otros trastornos óseos. Los ejemplos de dicho trastorno óseo incluyen, por ejemplo, fractura ósea, refractura y similares. Además, fractura del cuello femoral, fractura vertebral, fractura radial distal y fractura humeral proximal, originarias todas de osteoporosis, también están incluidas en el alcance de otros trastornos óseos.

25 Además de los trastornos descritos anteriormente, cualquier trastorno que muestra densidad mineral ósea reducida y/o deterioro de los tejidos óseos, y/o resistencia ósea reducida y similares debido al no acoplamiento entre la resorción ósea y la formación ósea en la remodelación ósea se incluye en la expresión "trastorno óseo" descrita en la presente descripción, y está sujeto a la profilaxis y/o el tratamiento con el medicamento de la presente invención.

30 Además de la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos óseos descritos anteriormente, el medicamento de la presente invención puede utilizarse para promover la resorción ósea durante diversos procedimientos quirúrgicos, incluyendo restauración ósea y/o reconstrucción ósea después de la retirada quirúrgica de tumores malignos primarios tales como mieloma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, histiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma y etc., o de foco en hueso que tiene cáncer de pulmón metastásico, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de hígado y similares.

35 Además, los ejemplos de procedimientos quirúrgicos incluyen sustitución de articulaciones, restauración del canal medular (fusión medular, fusión intervertebral, fusión intercorporal lumbar posterior (PLIF), fusión lumbar posterior (PLF), fusión intercorporal lumbar transforaminal (TLIF), etc.), expansión del canal medular, osteotomía, extensión ósea, reconstrucción dental, restauración de un defecto en el cráneo, formación del cráneo, fusión separadora del hueso ilíaco utilizando un soporte óseo, trasplante óseo entre especies heterogéneas, trasplante óseo entre especies homogéneas, trasplante óseo autólogo y similares. Además, la terapia de sustitución por trasplante óseo también está incluida como un procedimiento quirúrgico. La expresión "procedimiento quirúrgico" utilizada en la presente descripción debe entenderse en el sentido más amplio incluyendo cirugía abierta que es practicada en áreas quirúrgicas incluyendo cirugía cerebral, cirugía torácica o cirugía abdominal, etc., cirugía ortopédica, cirugía plástica y similares (por ejemplo, operación a pecho abierto u operación para sustituir una articulación artificial, etc.) y cirugía cerrada (por ejemplo, fijación del sitio de una fractura utilizando un vendaje de yeso, etc.) y similares, y en ningún caso se entiende de manera limitada.

50 Además, aparte de los procedimientos médicos descritos anteriormente, cualesquiera procedimientos que se espera que tengan una mejora en la CDV, ADL y pronóstico de vida de un paciente promoviendo la generación de hueso son sujetos para la aplicación del medicamento de la presente invención.

55 El medicamento de la presente invención también puede utilizarse, además de para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente, como un agente farmacéutico para tratar diversos trastornos que pueden mejorar aumentando la concentración de PTH en sangre. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen hipoparatiroidismo idiopático, espondilosis deformante, neutropenia, trombocitopenia, psoriasis, sarna, alopecia y similares.

60 El medicamento de la presente invención se utiliza, preferentemente, como agente para promover la secreción de PTH. Además, el medicamento de la presente invención se utiliza, más preferentemente, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos óseos. El medicamento de la presente invención se utiliza, aún más preferentemente, para la profilaxis y/o el tratamiento de osteoporosis y/o fractura ósea y/o hipoparatiroidismo. Además, sería fácilmente entendido por un especialista en la técnica que el medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la presente invención puede incluir un medicamento utilizado para prevenir o inhibir el progreso de síntomas de enfermedades.

65

El medicamento de la presente invención puede prepararse como una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como componente efectivo. Además, un profármaco que es metabolizado in vivo para dar un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede estar incluido en el alcance de la presente invención.

Respecto al medicamento de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede utilizarse solo. Sin embargo, para la administración, es preferible preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, como componente efectivo para la composición farmacéutica de la presente invención, también pueden utilizarse un hidrato y un solvato del compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando se utiliza como agente farmacéutico, puede prepararse una composición farmacéutica. La composición farmacéutica contiene una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable sola, o junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dicho excipiente incluyen, un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa y similares, o agua purificada, solución salina fisiológica y similares, dependiendo del caso. Además, también pueden utilizarse otros excipientes conocidos. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables puede suspenderse o disolverse en agua purificada que contiene el 0,5% de carboximetilcelulosa. Como un tipo de formulación para formular la composición farmacéutica descrita anteriormente, pueden mencionarse un comprimido, polvo, gránulos, jarabe, suspensión, una cápsula, una solución para inyección y similares. Para dicha preparación, se utilizan diversos excipientes dependiendo de cada tipo de la formulación. Por ejemplo, como un excipiente para una formulación administrada por vía oral, pueden mencionarse un vehículo, un agente aglutinante, un lubricante, un agente para promover la fluidez y un colorante. Cuando los compuestos de la presente invención se utilizan para preparar una formulación parenteral, tal como una solución para inyección, etc., agua destilada para una solución para inyección, solución salina fisiológica, solución de glucosa, aceite vegetal para una solución para inyección, propilenglicol, polietilenglicol y similares puede utilizarse como diluyente. Además, si se requiere, puede añadirse un agente esterilizante, un conservante, un agente estabilizante, un agente isotónico, un analgésico y similares.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, pueden administrarse seleccionando la forma de dosificación adecuada y la ruta adecuada. Por ejemplo, pueden administrarse por vía oral en forma de un comprimido, polvo, gránulos, jarabe, suspensión o una cápsula. Además, pueden administrarse por las vías respiratorias en forma de un agente de inhalación. Además, pueden administrarse por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intravenosa, por vía intramuscular o por vía intraperitoneal en forma de una solución para inyección que incluye una gota, etc. Aún más, pueden administrarse por vía intramucosal en forma de un supositorio o un agente sublingual, etc., y también por vía intradérmica en forma de un gel, una loción, una pomada, una crema o un pulverizado y similares.

El medicamento de la presente invención muestra muy baja toxicidad y puede administrarse de forma segura a vertebrados incluyendo el ser humano, preferentemente mamíferos incluyendo el ser humano.

El periodo de administración del medicamento de la presente invención no está específicamente limitado. Sin embargo, cuando se administra con propósito de tratamiento, un periodo durante el cual se descubre que los signos clínicos de un trastorno están presentes puede tomarse como el periodo de tiempo para la administración. En general, la administración continúa desde varias semanas a dos años. Sin embargo, dependiendo de los síntomas, puede administrarse más, o puede administrarse de forma continua incluso después de la recuperación de los síntomas clínicos. Además, incluso cuando no se observan signos clínicos, puede administrarse con propósito profiláctico en base al criterio del facultativo. La dosificación del medicamento de la presente invención no está específicamente limitada. Para la administración oral, por ejemplo, puede administrarse generalmente en una cantidad eficaz de 0,01 a 2000 mg al día para un adulto, en una única dosis o en varias dosis. En tal caso, la frecuencia de administración puede ser desde una vez al mes a todos los días. Preferentemente, es de una vez a la semana a tres veces a la semana, o cinco veces a la semana, o puede administrarse todos los días. La dosificación un único día y/o una única vez, el periodo de administración y la frecuencia de administración, etc., pueden incrementarse o reducirse según la edad, el peso corporal, el estado de salud general del paciente, el tipo de trastorno a tratar y la gravedad del trastorno, la vía de administración, un tipo de formulación (es decir, la propiedad de un excipiente para liberar lentamente un componente efectivo, etc.) y similares.

Cuando la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno óseo se lleva a cabo utilizando el medicamento de la presente invención, el medicamento de la presente invención puede utilizarse al mismo tiempo o en un momento diferente en combinación con uno o más fármacos que se seleccionan entre un grupo que comprende un fármaco para activación ósea, un fármaco para promover la formación ósea, un fármaco para inhibir la resorción ósea, un fármaco para mejorar el metabolismo óseo, una preparación de hormona gonadal y una preparación de calcio. Además, el medicamento de la presente invención también puede prepararse y administrarse en una forma de los llamados fármacos de combinación, a administrar junto con los fármacos ejemplificados anteriormente.

Los ejemplos de un fármaco para activación ósea incluyen calcitriol, alfacalcidol, OCT o ED-71 y similares. Los ejemplos de un fármaco para promover la formación ósea incluyen menatetrenona, somatropina, factor de crecimiento similar a insulina I (IGF-I), Proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), secretágonos de la hormona del crecimiento, agonista de EP2, agonista de EP4, anticuerpo anti-esclerostina, o un agente para bloquear el receptor A de activina de tipo II tal como ACE-011 y similares. Los ejemplos de un fármaco para inhibir la resorción ósea incluyen elcatonina, calcitonina de salmón, etidronato, pamidronato, clodronato, alendronato, incadronato, risedronato, minodronato, ibandronato, zoledronato, inhibidor de catepsina K, o un agente de bloqueo de la señal RANKL tal como Denosumab, OPG y similares. Los ejemplos de un fármaco para mejorar el metabolismo óseo incluyen fluoruro, ranelato de estroncio o ipriflavona y similares. Los ejemplos de una preparación de hormona gonadal incluyen estriol, estradiol, estrógeno conjugado, progesterona, medroxiprogesterona, testosterona, metiltestosterona, mestanolona, estanozolol, metenolona, nandrolona, modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM: raloxifeno, lasofoxifeno, bacedoxifeno, ospemifeno, arzoxifeno, CHF4227, PSK-3471, etc.), o modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y similares. Los ejemplos de una preparación de calcio incluyen carbonato cálcico, lactato cálcico, gluconato cálcico, acetato cálcico, cloruro cálcico, citrato cálcico, hidrogenofosfato cálcico, o ácido calcio L-asparagina y similares.

Es evidente que el medicamento de la presente invención puede administrarse con otro agente profiláctico o curativo que se utilizan contra diversos síntomas o trastornos, aparte del propósito profiláctico y/o curativo del medicamento de la presente invención.

Cuando se utiliza como medicamento, puede prepararse una composición farmacéutica. La composición farmacéutica contiene una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable sola, o junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dicho excipiente incluyen, un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa y similares, o agua purificada, solución salina fisiológica y similares, dependiendo del caso. Además, también pueden utilizarse otros excipientes conocidos. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables puede suspenderse o disolverse en agua que contiene el 0,5% de carboximetilcelulosa.

Como tipo de formulación para formular la composición farmacéutica descrita anteriormente, puede mencionarse un comprimido, polvo, gránulos, jarabe, suspensión, cápsulas, solución para inyección y similares. Para preparar dicha formulación, se utilizan diversos tipos de excipientes para cada formulación. Por ejemplo, como excipiente para una formulación administrada por vía oral, pueden mencionarse un vehículo, un agente aglutinante, un lubricante, un agente para promover la fluidez y un colorante.

Cuando los compuestos de la presente invención se utilizan para preparar una formulación parenteral tal como una solución para inyección, etc., puede utilizarse agua destilada para una solución para inyección, solución salina fisiológica, solución de glucosa, aceite vegetal para una solución para inyección, propilenglicol, polietilenglicol y similares como diluyente. Además, si se requiere, también puede añadirse un agente esterilizante, un conservante, un agente estabilizante, un agente isotónico, un analgésico y similares.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, pueden administrarse por vía oral en forma de un comprimido, polvo, gránulos, suspensión o una cápsula, por ejemplo. Además, pueden administrarse por vía parenteral en forma de una solución para inyección que incluye una gota, un supositorio, un gel, una loción, una pomada, una crema o un pulverizado y similares. La dosificación del medicamento de la presente invención varía dependiendo de los síntomas a tratar, la forma de dosificación, la edad y el peso corporal de un paciente, y la gravedad de los síntomas y similares. Por ejemplo, una cantidad de 1 a 1000 mg puede administrarse generalmente en una única dosis o dos o tres dosis divididas al día para un adulto. La administración generalmente se lleva a cabo todos los días durante un periodo que varía entre varios días y dos meses. Sin embargo, dependiendo del síntoma de un paciente, la dosificación un único día y el periodo de administración pueden incrementarse o reducirse todos apropiadamente.

Además, los compuestos de la presente invención, o sales de los mismo que son útiles como profármaco tienen una excelente seguridad (es decir, que tienen una farmacología favorable respecto a diversa toxicidad y también seguridad), farmacocinética de un fármaco y una propiedad de disolución y etc., por lo tanto se confirma la utilidad como componente efectivo para un medicamento.

Respecto a un ensayo relacionado con la seguridad, pueden mencionarse los siguientes, aunque sin constituir limitación. Específicamente, se incluyen ensayos de seguridad en farmacología relacionados con un sistema cardiovascular (ensayo de evaluación de la inhibición de hERG, etc.), ensayos de toxicidad general y similares.

Además, respecto a un ensayo para la farmacocinética de un fármaco, los siguientes están incluidos, aunque sin constituir limitación. Están incluidos ensayo de inhibición respecto a la enzima del citocromo P450, ensayo del perfil en el tiempo de la concentración en sangre, ensayo de solubilidad (es decir, ensayo de solubilidad basado en la turbidez, etc.) y similares.

La utilidad de los compuestos de la presente invención que se representan mediante la anterior fórmula (1), sales de los mismos que son útiles como profármaco (1) como componente efectivo para un medicamento puede confirmarse llevando a cabo un ensayo de farmacología de seguridad respecto a un sistema cardiovascular. Los ejemplos de ensayo de farmacología de seguridad respecto a un sistema cardiovascular incluyen un método de evaluación de la inhibición de hERG (método "patch clamp" (de fijación de membrana) (Chachin, M. y otros, Nippon Yakurigaku Zasshi, 119, págs. 345-351, 2002), método de ensayo de unión (Gilbert, J.D. y otros, J. Pharm. Tox. Methods, 50, págs. 187-199, 2004), método de ensayo de eflujo de Rb^+ (Cheng, C.S. y otros, Drug Develop. Indust. Pharm., 28, págs. 177-191, 2002), método de ensayo del potencial de membrana (Dorn, A. y otros, J. Biomol. Screen., 10, págs. 339-347, 2005) etc.) etc. Realizando uno, dos o más ensayos en base a estos métodos, el efecto de los compuestos de la presente invención sobre un sistema cardiovascular puede identificarse claramente, de modo que su utilidad como componente efectivo de un medicamento puede confirmarse.

La utilidad de los compuestos de la presente invención que se representan mediante la anterior fórmula (1), sales de los mismos que son útiles como profármaco como componente efectivo para un medicamento puede confirmarse llevando a cabo un ensayo de toxicidad general. Específicamente, según un ensayo de toxicidad general, un compuesto que se disuelve o se suspende en un disolvente apropiado se administra por vía oral o se administra por vía intravenosa de una sola vez o múltiples veces (varios días) a roedores tales como rata, ratón y similares o no roedores tales como mono, perro y similares como animal sujeto, y a continuación se observa el estado general del animal y cualquier cambio de la química clínica o el tejido en términos de patología, etc., se evalúan. Identificando la toxicidad general de un compuesto de la presente invención en base a estos métodos, se puede confirmar la utilidad de los compuestos de la presente invención como componente efectivo para un medicamento.

La utilidad de los compuestos de la presente invención que se representan mediante la anterior fórmula (1), sales de los mismos que son útiles como profármaco como componente efectivo para un medicamento puede confirmarse llevando a cabo un ensayo de inhibición de la enzima del citocromo P450 (Gomez-Lechon, M.J. y otros, Curr. Drug Metab. 5(5), págs. 443-462, 2004). Los ejemplos del ensayo incluyen un método de determinación in vitro un efecto inhibidor de un compuesto sobre la actividad de una enzima utilizando la enzima del citocromo P450 de cada especie molecular que se purifica de una célula o se prepara utilizando un recombinante genético, o un microsoma como un sistema de expresión de P450 humano (Miller, V.P. y otros, Ann. N.Y. Acad. Sci., 919, págs. 26-32, 2000), un método de determinación de la expresión de la enzima del citocromo P450 para cada especie molecular o variación de la actividad de una enzima utilizando un microsoma o un homogenado celular de hígado humano (Hengstler, J.G. y otros, Drug Metab. Rev., 32, págs. 81-118, 2000). Realizando uno, dos o más ensayos en base a estos métodos, el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la inhibición de la enzima del citocromo P450 puede identificarse claramente, de modo que su utilidad como componente efectivo de un medicamento puede confirmarse.

La utilidad de los compuestos de la presente invención que se representan mediante la anterior fórmula (1), sales de los mismos útiles como profármaco como un componente efectivo de un medicamento puede confirmarse, por ejemplo, midiendo la concentración de los compuestos en la sangre a lo largo del tiempo o midiendo la concentración de PTH en la sangre de animal al que se le han administrado por vía oral o por vía parenteral los compuestos. Los ejemplos del ensayo incluyen un método de determinación del perfil de concentración en sangre de un compuesto utilizando el método de LC-MS/MS (Harada Kenichi y otros, eds. "Newest aspects in mass spectrometry for biological sciences" [Aspectos más novedosos en espectrometría de masas para ciencias biológicas], 2002, Kodansha Scientific, etc.) administrando por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o transdérmica o administración en un ojo o a través de la nariz, etc.) administrando el compuesto a un roedor, un mono o un perro. En cuanto a un ensayo para medir la concentración de PTH en sangre, puede mencionarse un método mediante el cual los compuestos se administran por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, o transdérmica, o administración en un ojo o a través de la nariz, etc.) a un roedor, un mono, etc., y la concentración de PTH intacto en sangre después de la administración se mide mediante un método inmunológico tal como ELISA, etc. En base a estos métodos, el cambio de la concentración del compuesto o la concentración de PTH en sangre a lo largo del tiempo puede compararse con el cambio de la concentración de un compuesto que no tiene actividad o que tiene una actividad débil de incremento de la densidad mineral ósea (por ejemplo, NPS-2143) o con el cambio de la concentración de PTH en sangre a lo largo del tiempo, para confirmar la utilidad del compuesto como componente efectivo para un medicamento.

La utilidad de los compuestos de la presente invención que se representan mediante la anterior fórmula (1), sales de los mismos que son útiles como profármaco como componente efectivo para un medicamento puede confirmarse llevando a cabo un ensayo de solubilidad, por ejemplo. Los ejemplos del ensayo incluyen un método de determinación de la solubilidad en base a la turbidez (Lipinski, C.A. y otros, Adv. Drug Deliv. Rev., 23, págs. 3-26, 1997; Bevan, C.D. y otros, Anal. Chem., 72, págs. 1781-1787, 2000), etc. Identificando la propiedad de disolución del compuesto en base a este método, la utilidad de los compuestos de la presente invención como componente efectivo para un medicamento puede confirmarse.

[Ejemplos]

A continuación en el presente documento, la presente invención se explicará en vista de los ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplos de preparación y ejemplos experimentales. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a ellos. A continuación en el presente documento, la presente invención se explicará con más detalle en vista de los ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a ellos.

Respecto a los ejemplos descritos a continuación, se llevaron a cabo diversos análisis según las siguientes descripciones.

En los ejemplos, como generador de microondas, se utilizó el Discover (fabricado por CEM). Para cromatografía en capa fina (TLC) en los ejemplos, se utilizó la placa de TLC fabricada por Merck Co., Alemania (gel de sílice 60 pre-recubierto F254, N° de Producto 5715-1M). Después del desarrollo utilizando cloroformo:metanol (1:0 - 1:1), acetonitrilo:ácido acético:agua (200:1:1 - 100:4:4), o acetato de etilo: hexano (1:0 - 0:1), se llevó a cabo la iluminación con rayos UV (254 nm o 365 nm), seguido por reacción cromógena utilizando solución de yoduro, solución de permanganato potásico, ácido de fosfomolibdeno (solución de etanol), ninhidrina o clorhidrato de dinitrofenilhidrazina para la identificación. Para el secado de un disolvente orgánico, se utilizó sulfato de magnesio anhidro o sulfato sódico anhidro. Respecto al "Quad" descrito para cromatografía en columna, se utilizó el sistema de fraccionamiento Quad 1 (fabricado por Biotage Co.) y una o varias columnas de cartucho seleccionadas entre KP-Sil-12M, 40S, o 40M, todas fabricadas por Biotage Co., se utilizan dependiendo de la cantidad de una muestra. Además, con respecto a la "Yamazen" descrita para cromatografía en columna, se utilizó una columna multiprep YFLC (fabricada por Yamazen) y también se utilizó una de Ultrapack Si-40A, 40B o 40D (fabricada por Yamazen) como columna. Para la cromatografía en columna de gel de sílice, se utilizó gel de sílice 60N (gloubule, neutro, 40 - 100 μ m, fabricado por Kanto Chemical Co., Inc., Japón), BONDE SIL-SAX, 40UM (fabricado por VARIAN), BONDESIL-SCX, 40UM (fabricado por VARIAN), o Megabond Elute SI (fabricado por VARIAN). Para cromatografía en capa fina preparativa (a continuación en el presente documento, abreviada como "PTLC"), se utilizaron una o múltiples placas de PLC de gel de sílice 60 F254 (20 x 20 cm, grosor de la capa 2 mm, que tiene una zona de concentración (4 cm)); fabricadas por Merck Co., N° de Producto 13793-1M), dependiendo de la cantidad de una muestra. Para la purificación por HPLC, se utilizó el sistema de fraccionamiento LCMS (fabricado por Waters Company) junto con Develosil C-30-UG-5 (fabricado por NOMURA CHEMICAL CO., LTD) o columna ODS. Como solución de elución, se utilizó disolvente de agua-acetonitrilo que comprende el 0,1% de ácido acético. Para la purificación por HPLC, se obtuvo un compuesto diana utilizando un peso molecular como desencadenante, a no ser que se describa específicamente otra cosa. El disolvente se retiró mediante liofilización. Para la medición del espectro de resonancia magnética nuclear (RMN), se utilizó AL-300 (FT-RMN, fabricado por JEOL Co.) o LA-400 (FT-RMN, fabricado por JEOL Co.). Como disolvente, se utilizó CDCl_3 o DMSO-d_6 , a no ser que se describa específicamente otra cosa. Para la medición del desplazamiento químico, se tomó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. El valor de desplazamiento químico se expresó en δ (ppm). Además, una constante de acoplamiento se expresó en J (Hz). Además, los símbolos para un patrón de división son los siguientes: s; singlete, d; doblete, t; triplete, c; cuádruplete, qu; quintuplete, dd; doblete de dobletes, dt; doblete de tripletes, m; multiplete, sa; singlete ancho, da; doblete ancho, dda; doblete de dobletes anchos, ddda; doblete de dobletes de dobletes anchos.

En cuanto a "LCMS", se utilizó el espectro de análisis de masas por cromatografía de líquidos (LC-MS) para obtener el espectro de masas. Para el análisis, dos aparatos (A) y (B) descritos a continuación se utilizaron por separado.

(A) Como espectrómetro de masas, se utilizó un espectrómetro de masas de tipo Platform-LC (fabricado por Micromass, Inglaterra) (la ionización se realizó en base a un método de electropulverización (ESI)). Se utilizó el instrumento de cromatografía de líquidos fabricado por GILSON, Francia. Como columna de separación, se utilizó Develosil C30-UG-5 (50 x 4,6 mm, fabricada por NOMURA CHEMICAL CO., LTD). Las condiciones generales para la elución eran las siguientes - caudal: 2 ml/minuto, disolvente: líquido A = agua que contenía el 0,1% (v/v) de ácido acético, líquido B = acetonitrilo que contenía el 0,1% (v/v) de ácido acético y desde el minuto 0 hasta el minuto 4, se aplicó el líquido B con un gradiente lineal del 5 - 98% (v/v), seguido por la elución con el 98% de líquido B hasta el minuto 6.

(B) Como aparato para el análisis de masas, se utilizó un aparato para análisis de masas de cuádrupolo único, es decir, sistema UPLC/SQD (fabricado por Waters Company), en base a un método de electropulverización (ESI). En cuanto a un aparato para cromatografía de líquidos, se utilizaron los sistemas Acquity Ultra Performance LC (fabricados por Waters Company). En cuanto a una columna de separación, se utilizó ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 x 50 mm 1,7 μ m, fabricada por Waters Company). Las condiciones generales para la elución eran las siguientes - caudal: 0,6 ml/minuto, disolvente: líquido A = agua que contenía el 0,1% (v/v) de ácido acético, líquido B = acetonitrilo que contenía el 0,1% (v/v) de ácido acético, y desde el minuto 0 hasta el minuto 2,0, se aplicó el líquido B con un gradiente lineal del 5 - 90% (v/v), seguido por la elución con un gradiente lineal del 90 - 98% (v/v) del líquido B desde el minuto 2,0 hasta el minuto 2,5.

Para todos los ejemplos, los datos relacionados con los instrumentos se describen en las tablas 1 a 15 a continuación. Además, los significados de los símbolos descritos en la tabla 1 a 15 son los siguientes.

“Exp”; Número de ejemplo;

“Str”; estructura mostrada en las tablas;

5 “AM”; am en la tabla 1, 2, 8 y 9;

“BA”; ba en la tabla 3 a 6;

“ES”; es en la tabla 10 y 11;

10 “SM1” “SM2”: Número de ejemplo de un material de partida o número intermedio (siempre que, en el caso del número de ejemplo, está indicado como “Exp., número de ejemplo”. Por ejemplo, “Exp. 1-1” indica ejemplo 1-1. Además, un número de ejemplo de referencia se describe como “Número de ejemplo de referencia IM”. Por ejemplo, “IM 1-1” indica el ejemplo de referencia 1-1).

15 “LCMS”; datos para el espectro de análisis de masas por cromatografía de líquidos (m/z);

“método”; condición para cromatografía de líquidos. La condición “A” significa que, para el aparato de “LCMS” descrito anteriormente, se utilizó la condición (A). Análogamente, la condición “B” significa que, para el aparato de “LCMS” descrito anteriormente, se utilizó la condición (B). Además, para el símbolo “C” descrito para la condición, se describen datos del espectro de masas que se miden mediante espectrometría de masas de bombardeo atómico rápido (FAB-MS) utilizando el dispositivo JEOL-JMS-SX102 (fabricado por JEOL LTD.);

25 “TiempoR”; tiempo de retención en LCMS;

“MASA”; datos del espectro de masas; (siempre que, el término “N.D.” indique que el pico del ión molecular era imposible de detectar);

30 “Spl”: un fabricante de un reactivo utilizado;

Además, los significados de las abreviaturas en las tablas son los siguientes.

El número que se describe antes de cada sustituyente indica la posición de sustitución. Además, el número dado con “-(hifeno)” antes de la abreviatura de un anillo aromático indica la posición de sustitución del anillo aromático. El término “(S)” descrito en el nombre o la estructura del compuesto indica que el carbono asimétrico correspondiente tiene configuración S, mientras que (R) indica configuración R.

Además, respecto a los fabricantes de los reactivos, a veces se describen como las siguientes abreviaturas en la presente descripción. “TCI”; fabricado por Tokyo Chemical Industry, Co., Ltd., “Ald”; fabricado por Aldrich Company, “KANTO”; fabricado por Kanto Chemical Co., Inc., “WAKO”; fabricado por Wako Pure Chemicals, “LANC”; fabricado por Lancaster, “MAYB”; fabricado por Maybridge Company, “Frontier”; fabricado por Frontier Scientific INC, “Combi”; fabricado por Combi-blocks Inc.

45 [Ejemplo 1-1]

Síntesis de (S)-2-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

(Etapa A) Síntesis de 2-bromo-N-metilbencenosulfonamida

50 Se disolvió cloruro de 2-bromobencenosulfonilo (fabricado por Fluorochem Co., 25 g) en tetrahidrofurano (40 ml), y en agitación a 0°C, se le añadió gota a gota una solución acuosa de metilamina al 40% (TCI, 25 ml) durante diez minutos. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y 40 minutos, se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida.

55 A los residuos, se les añadieron hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, seguidos por agitación. Los sólidos se filtraron para obtener el compuesto diana (23,26 g).

(Etapa B) Síntesis de (S)-2-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

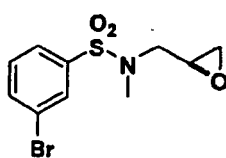
60 Se disolvió 2-bromo-N-metilbencenosulfonamida (10 g) obtenida del anterior ejemplo 1-1, etapa A en dimetilformamida (100 ml) y se les añadieron 3-nitrobencenosulfonato de (R)-glicidilo (WAKO, 11,4 g), y carbonato potásico (KANTO, 11,05 g), seguidos por agitación a 80°C durante 3 horas y 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con éter. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico en orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (8,63 g).

[Ejemplo 1-2 a 6]

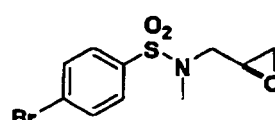
Utilizando cloruro de 3-bromobenzenosulfonilo (Fluorochem), cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (TCI), cloruro de (2-bromofenil)metanosulfonilo (MAYB), cloruro de (3-bromofenil)metanosulfonilo (MAYB) o cloruro de (4-bromofenil)metanosulfonilo (MAYB) en lugar de cloruro de 2-bromobenzenosulfonilo, los compuestos diana se obtuvieron según la etapa A y la etapa B del ejemplo 1-1. Cada estructura de los compuestos del anterior ejemplo 1-1 a ejemplo 1-6 se describe como el siguiente Exp. 1-1 a Exp. 1-6.



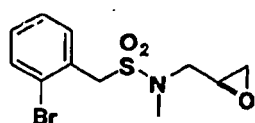
Exp.1-1



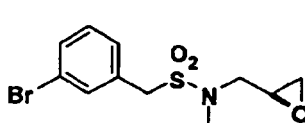
Exp.1-2



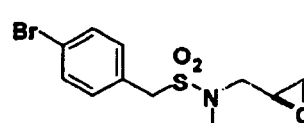
Exp.1-3



Exp.1-4



Exp.1-5



Exp.1-6

Ejemplo 1-2: (S)-3-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

Ejemplo 1-3: (S)-4-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

Ejemplo 1-4: (S)-1-(2-bromofenil)-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)metanosulfonamida

Ejemplo 1-5: (S)-1-(3-bromofenil)-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)metanosulfonamida

Ejemplo 1-6: (S)-1-(4-bromofenil)-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)metanosulfonamida

[Ejemplo 1-7 a 15]

Los compuestos diana se obtuvieron según el ejemplo 1-1 excepto que se utilizó cloruro de 4-bromo-2-etilbencenosulfonilo (MAYB), cloruro de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo (Ald), cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonilo (MAYB), cloruro de 4-bromo-3-metilbencenosulfonilo (Fluorochem), cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo (WAKO), cloruro de 4-bromo-3-clorobencenosulfonilo (Oakwood), cloruro de 4-bromo-2-trifluorometilbencenosulfonilo (Ald), cloruro de 4-bromo-3-trifluorometilbencenosulfonilo (Fluorochem) o cloruro de 4-bromo-2-trifluorometoxibencenosulfonilo (WAKO) en lugar de cloruro de 2-bromobenzenosulfonilo.

[Ejemplo 1-7] (S)-4-bromo-2-etil-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-8] (S)-4-bromo-2,6-dicloro-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-9] (S)-4-bromo-N,2-dimetil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-10] (S)-4-bromo-N,3-dimetil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-11] (S)-4-bromo-2-cloro-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-12] (S)-4-bromo-3-cloro-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-13] (S)-4-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-14] (S)-4-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-15] (S)-4-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-16]

(S)-4-Bromo-2,5-difluoro-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

(Etapa A) Síntesis de 4-bromo-2,5-difluorofenilsulfonilcarbamato de tert-butilo

Se disolvió 4-bromo-2,5-difluorobencenosulfonamida (Fluorochem, 1,0 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y se le añadió bicarbonato de di-tert-butilo (WAKO, 1,0 g), 4-dimetilaminopiridina (WAKO, 48 mg) y trietilamina (WAKO, 1,1 ml) en refrigeración con hielo seguida por agitación durante 5 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio, y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (1,4 g).

(Etapa B) Síntesis de 4-bromo-2,5-difluorofenilsulfonil(metil)carbamato de tert-butilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-16 etapa A (1,4 g) se disolvió en dimetilformamida (15 ml), y se le añadió hidruro sódico (WAKO, 249 mg) y yoduro de metilo (TCl, 0,26 ml) en refrigeración con hielo seguida por agitación durante 5 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la extracción se llevó a cabo con éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (450,7 mg).

(Etapa C) Síntesis de 4-bromo-2,5-difluoro-N-metilbencenosulfonamida

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-16 etapa B (1,4 g) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se le añadió ácido trifluoroacético (WAKO, 1 ml) en refrigeración con hielo seguida por agitación durante 5 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 horas. Se añadió una solución de bicarbonato sódico y la extracción se llevó a cabo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (315,3 mg).

[Ejemplo 1-17 a 18]

Los compuestos diana se obtuvieron según el ejemplo 1-16 excepto que se utilizó 4-bromo-2-fluorobencenosulfonamida o 4-bromo-3-fluorobencenosulfonamida en lugar de 4-bromo-2,5-difluorobencenosulfonamida.

[Ejemplo 1-17] (S)-4-bromo-2-fluoro-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-18] (S)-4-bromo-3-fluoro-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-19 a 26]

Los compuestos diana se obtuvieron según el ejemplo 1-1 utilizando cloruro de 2-bromo-4,6-diclorobencenosulfonilo (Oakwood), cloruro de 2-bromo-5-trifluorometilbencenosulfonilo (WAKO), cloruro de 2-bromo-4-trifluorometilbencenosulfonilo (WAKO), cloruro de 3-bromo-5-trifluorometilbencenosulfonilo (Matrix Scientific), cloruro de 5-bromo-2-metoxibencenosulfonilo (WAKO), cloruro de 4-bromo-5-clorotiofenosulfonilo (MAYB), cloruro de 5-bromotiofenosulfonilo (MAYB), o cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo (MAYB).

[Ejemplo 1-19] (S)-2-bromo-4,6-dicloro-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-20] (S)-2-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-21] (S)-2-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-22] (S)-3-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-23] (S)-5-bromo-2-metoxi-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

[Ejemplo 1-24] (S)-4-bromo-5-cloro-2-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)tiofeno

[Ejemplo 1-25] (S)-5-bromo-2-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)tiofeno

[Ejemplo 1-26] (S)-5-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida

[Ejemplo 1-27]

(S)-3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)benzoato de etilo

5 (Etapa A) Síntesis de 3-ciano-N-metil-5-trifluorometilbencenosulfonamida

Se disolvió 3-bromo-N-metil-5-trifluorometilbencenosulfonamida (sintetizada según el ejemplo 1-22 etapa A; 1,82 g) en dimetilformamida (20 ml), y se le añadió cianuro de zinc (Ald, 0,80 g) y tetrakis(trifenil)fosfina paladio (Ald, 1,32 g) seguida por agitación durante 9 horas a 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución de bicarbonato sódico a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (1,05 g).

15 (Etapa B) Síntesis de ácido 3-(N-metilsulfamoil)-5-trifluorometilbenzoico

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-27 etapa A (1,05 g) se disolvió en etilenglicol (15 ml), y se le añadió hidróxido potásico (diez gránulos) seguido por agitación durante 15 horas a 110°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 5 N para acidificar la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto diana como producto en bruto (1,12 g).

25 (Etapa C) Síntesis de 3-(N-metilsulfamoil)-5-trifluorometilbenzoato de etilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-27 etapa B (98,7 mg) se disolvió en etanol (3 ml), y se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) seguido por reflujo durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron soluciones de carbonato potásico y bicarbonato sódico a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (100,8 mg).

(Etapa D) Síntesis de (S)-3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)benzoato de etilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-27 etapa C.

[Ejemplo 1-28]

40 (S)-2-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo

(Etapa A) Síntesis de 3-hidroximetil-N-metil-5-trifluorometilbencenosulfonamida

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-27 etapa B (488,1 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se le añadió complejo de borano - dimetilsulfuro (TCI, 0,33 ml) seguido por reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar a 0°C, se añadieron metanol y solución saturada de cloruro sódico a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (404,2 mg).

50 (Etapa B) Síntesis de 3-bromometil-N-metil-5-trifluorometilbencenosulfonamida

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-28 etapa A (840,7 mg) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se le añadió tetrabromuro de carbono (WAKO, 1,29 g) y trifenilfosfina (WAKO, 1,23 g) en refrigeración con hielo seguida por agitación durante 1 hora. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó adicionalmente durante 8 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (282,1 mg).

60 (Etapa C) Síntesis de 3-cianometil-N-metil-5-trifluorometilbencenosulfonamida

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-28 etapa B (282,1 mg) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y se le añadió cianuro potásico (KANTO, 66,4 mg) en refrigeración con hielo seguida por agitación durante 1 hora. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas. Se añadió una solución de bicarbonato sódico y la extracción se llevó a cabo con éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (176,9 mg).

(Etapa D) Síntesis de ácido 2-(3-(N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)acético

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-28 etapa C (176,9 mg) se disolvió en etilenglicol (10 ml) y se le añadió hidróxido potásico (10 gránulos) seguido por agitación a 110°C durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 5 N para acidificar la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto diana como producto en bruto (200 mg).

(Etapa E) Síntesis de 2-(3-(N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-28 etapa D (200 mg) se disolvió en etanol (5 ml), y se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) seguido por reflujo durante 9 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron soluciones de carbonato potásico y bicarbonato sódico a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (125,5 mg).

(Etapa F) Síntesis de (S)-2-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-28 etapa E.

[Ejemplo 1-29] (S)-3-(3-cloro-5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)propionato de etilo

(Etapa A) Síntesis de 1-bromo-3-cloro-5-hidroxisulfonylbenceno

Se disolvió 1,3-dibromo-5-clorobenceno (WAKO, 5,98 g) en éter (200 ml) y se le añadió solución de n-butil-litio n-hexano 1,6 M (KANTO, 15,2 ml) y dióxido de azufre licuado (9,7 ml) a -70°C. Después de dejarla calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto diana como producto en bruto. LCMS: Método B, tiempo de retención 0,83 minutos, (ES-) 254,9

(Etapa B) Síntesis de cloruro de 3-bromo-5-clorobenceno-1-sulfonylo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-29 etapa A se disolvió en diclorometano (150 ml) y se le añadió imida N-clorosuccínica (TCI, 5,9 g) y la mezcla se agitó durante 13 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto diana como producto en bruto.

(Etapa C) Síntesis de 3-bromo-5-cloro-N-metilbencenosulfonamida

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-29 etapa B se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml), y se le añadió solución acuosa de metilamina al 40% (TCI, 7,4 ml) en refrigeración con hielo seguida por agitación durante 4 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (4,0 g).

(Etapa D) Síntesis de 3-(3-cloro-5-(N-metilsulfamoil)fenil)acrilato de etilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-29 etapa C (3,1 g) se disolvió en propionitrilo (WAKO, 22 ml) y se le añadió acetato de paladio (Sigma-Ald, 244,7 mg), tri-o-tolilfosfina (KANTO, 1327,1 mg), acrilato de etilo (Ald, 4,37 ml) y N-etildisopropilamina (WAKO, 7,5 ml) seguidos por agitación a 120°C durante 4 horas. Después de someter a la mezcla a una columna ChemElute (fabricada por VARIAN), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (2,7 g).

(Etapa E) Síntesis de 3-(3-cloro-5-(N-metilsulfamoil)fenil)propionato de etilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-29 etapa D (2,7 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se le añadió el 5% en peso de carbón activado con rodio (Ald, 200 mg) y acetato de hierro (II) (WAKO, 76,1 mg) y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Con purificación mediante filtración, se obtuvo el compuesto diana (2,4 g).

(Etapa F) Síntesis de (S)-3-(3-cloro-5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)propionato de etilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-29 etapa E.

[Ejemplo 1-30] (S)-4-(3-cloro-5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)butanoato de isobutilo

(Etapa A) Síntesis de 4-(3-cloro-5-(N-metilsulfamoil)fenil)but-3-enoato de isobutilo

El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1-29 etapa D, excepto que se utilizó but-3-enoato de isobutilo (Alfa Eesar) en lugar de acrilato de etilo.

(Etapa B) Síntesis de 4-(3-cloro-5-(N-metilsulfamoil)fenil)butanoato de isobutilo

Según el método del ejemplo 1-29 etapa E, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-30 etapa A.

(Etapa C) Síntesis de (S)-4-(3-cloro-5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)butanoato de isobutilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-30 etapa B.

[Ejemplo 1-31]

(S)-3-(3-fluoro-5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)propionato de etilo

(Etapa A) Síntesis de 3-(3-fluoro-5-(N-metilsulfamoil)fenil)acrilato de etilo

Se disolvió 3-bromo-5-fluoro-N-metilbencenosulfonamida (sintetizada a partir de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno en vista del ejemplo 1-29 etapa A, B y C) (1,4 g) en dioxano (15 ml) y tolueno (15 ml), y se le añadió trisdibencilidenoacetonaaladio (0) (Ald, 0,7 g), tri-tert-butilfosfinatetrafluoroborato (Ald, 0,6 g), carbonato de cesio (WAKO, 4,2 g) y acrilato de etilo (Ald, 2,19 ml) seguidos por agitación a 100°C durante 6 horas. Después de someter a la mezcla a una columna ChemElute (fabricada por VARIAN), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (213,4 mg).

(Etapa B) Síntesis de 3-(3-fluoro-5-(N-metilsulfamoil)fenil)propionato de etilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-31 etapa A (213,4 mg) se disolvió en metanol (3 ml), y se le añadió carbón activado con paladio al 10% (MERCK, 20 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 día a temperatura ambiente. Con purificación mediante filtración, se obtuvo el compuesto diana (199,5 mg).

(Etapa C) Síntesis de (S)-3-(3-fluoro-5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)propionato de etilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-31 etapa B.

[Ejemplo 1-32]

(S)-3-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propionato de etilo

Según el método del ejemplo 1-29, el compuesto diana se obtuvo a partir de 3-bromo-5-trifluorometoxi-N-metilbencenosulfonamida (sintetizada a partir de 1,3-dibromo-5-trifluorometoxibenceno según el método del ejemplo 1-29 etapa A, B y C).

[Ejemplo 1-33]

Ácido etil-(S)-3-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

Según el método del ejemplo 1-31, el compuesto diana se obtuvo a partir de 3-bromo-5-trifluorometil-N-metilbencenosulfonamida (sintetizada según el ejemplo 1-22 etapa A).

[Ejemplo 1-34]

(S)-3-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo

Según el método del ejemplo 1-31 etapa A y etapa C, el compuesto diana se obtuvo a partir de 3-bromo-5-trifluorometil-N-metilbencenosulfonamida (sintetizada según el ejemplo 1-22 etapa A).

[Ejemplo 1-35] (S)-4-(3-fluoro-5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)butanoato de isobutilo

El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1-29 etapa D, excepto que se utilizó but-3-enoato de isobutilo en lugar de acrilato de etilo.

[Ejemplo 1-36 a 39]

Los compuestos diana se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 1-35, excepto que se utilizó 3-bromo-5-trifluorometoxi-N-metilbencenosulfonamida, 4-bromo-2-etil-N-metilbencenosulfonamida, 3-bromo-5-trifluorometil-N-metilbencenosulfonamida o 4-bromo-5-cloro-2-(N-metilsulfamoil)tiofeno en lugar de 3-bromo-5-fluoro-N-metilbencenosulfonamida.

[Ejemplo 1-36] (S)-4-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)butanoato de isobutilo

[Ejemplo 1-37] (S)-4-(3-etil-4-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)butanoato de isobutilo

[Ejemplo 1-38] (S)-4-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoato de isobutilo

[Ejemplo 1-39] (S)-4-(2-cloro-5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)tiofen-3-il)butanoato de isobutilo

[Ejemplo 1-40]

(S)-4-(5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-2-(trifluorometil)tiofen-3-il)butanoato de isobutilo

(Etapa A) Síntesis de 4-(5-(N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)but-3-enoato de isobutilo

Se disolvió 4-bromo-5-cloro-N-metiltiofen-2-sulfonamida (sintetizada a partir del ejemplo 1-24 etapa A) (3,0 g) en propionitrilo (WAKO, 20 ml), y se le añadió acetato de paladio (Sigma-Ald, 228,6 mg), tri-*o*-tolilfosfina (KANTO, 1239,4 mg), 3-butenato de isobutilo (Alfa Aesar, 4,3 g), y N-etildisopropilamina (WAKO, 7 ml) seguido por agitación a 120°C durante 7 horas. Después de someter a la mezcla a una columna ChemElute (fabricada por VARIAN), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (404,1 mg).

(Etapa B) Síntesis de 4-(5-(N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)butanoato de isobutilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-40 etapa A (404,1 mg) se disolvió en metanol (5 ml) y se le añadió carbón activado con paladio al 10% (MERCK, 20 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 día a temperatura ambiente. Con purificación mediante filtración, se obtuvo el compuesto diana (364,6 mg).

(Etapa C) Síntesis de 4-(2-yodo-5-(N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)butanoato de isobutilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-40 etapa B (285,1 mg) se disolvió en tetracloruro de carbono (3 ml) y se le añadieron yoduro (KANTO, 226,4 mg), bistrifluoroacetoxiyodobenceno (Ald, 383,6 mg) en refrigeración con hielo, seguidos por agitación durante 2 horas. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. Se añadió una solución de tiosulfato sódico y la extracción se llevó a cabo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (111,2 mg).

(Etapa D) Síntesis de 4-(5-(N-metilsulfamoil)-2-trifluorometiltiofen-3-il)butanoato de isobutilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-40 etapa C (177,9 mg) se disolvió en dimetilformamida (6 ml) y se le añadió yoduro de cobre (I) (WAKO, 19 mg) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (TCI, 0,127 ml) seguidos por agitación a 100°C durante 9 horas. Se añadió una solución de bicarbonato sódico a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (72,9 mg).

(Etapa E) Síntesis de (S)-4-(5-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-2-(trifluorometil)tiofen-3-il)butanoato de isobutilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-40 etapa D.

[Ejemplo 1-41] (S)-3-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoato de etilo

(Etapa A) Síntesis de 3-(3-(N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)but-2-enoato de etilo

5 Según la bibliografía (J. Org. Chem., Vol.41, No.2, 1976, 265-272), el compuesto diana (150 mg) se obtuvo a partir de 3-bromo-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida (sintetizada según el ejemplo 1-22 etapa A) (311 mg) y crotonato de etilo (TCI, 0,62 ml).

(Etapa B) Síntesis de 3-(3-(N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoato de etilo

10 Al compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-41 etapa A (150 mg) se le añadió carbón con paladio al 10% (MERCK, 15 mg) y etanol (WAKO, 4,3 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 17 horas a temperatura ambiente. Con la filtración, el compuesto diana se obtuvo como producto en bruto.

15 (Etapa C) Síntesis de (S)-3-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoato de etilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana (123 mg) se obtuvo a partir del compuesto en bruto sintetizado a partir del ejemplo 1-41 etapa B.

20 [Ejemplo 1-42]

(S)-4-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoato de metilo

25 El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1-41, excepto que se utilizó 3-pentenoato de metilo (TCI) en lugar de crotonato de etilo.

[Ejemplo 1-43]

(S)-3-(3'-etil-6-fluoro-4'-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)bifenil-2-il)acrilato de etilo

30 El compuesto descrito en el ejemplo 1-7 (Exp. 1-7, 843,6 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y tolueno (10 ml), y se le añadió 3-(3-fluoro o-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)fenil)acrilato de etilo (ba42, 1050,5 mg), complejo de dicloruro de bis 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)paladio (II) - diclorometano (Ald, 412,2 mg) y carbonato potásico (WAKO, 697,7 mg) seguidos por agitación a 80°C durante 4 horas. Después de someter a la mezcla a una columna ChemElute (fabricada por VARIAN), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (832,4 mg).

[Ejemplo 1-44 a 51]

40 Los compuestos diana se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 1-43 excepto que se utilizó respectivamente Exp. 1-2 y ba29, Exp. 1-7 y ba12, Exp. 1-2 y Ba12, Exp. 1-22 y ba46, Exp. 1-2 y ba46, Exp. 1-22 y ácido 4-(2-etoxicarboniletil)fenilborónico (Combi-Blocks), Exp. 1-8 y ba42 o Exp. 1-2 y ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (WAKO) en lugar de Exp. 1-7 y ba42.

45 [Ejemplo 1-44] (S)-2-(3'-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)bifenil-4-il)acetato de etilo

[Ejemplo 1-45] (S)-3-(3'-etil-4'-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)bifenil-4-il)propionato de etilo

[Ejemplo 1-46] (S)-3-(3'-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)bifenil-4-il)propionato de etilo

50 [Ejemplo 1-47] (S)-3-(3'-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propionato de metilo

[Ejemplo 1-48] (S)-3-(3'-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)bifenil-3-il)propionato de metilo

55 [Ejemplo 1-49] (S)-3-(3'-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propionato de metilo

[Ejemplo 1-50] (S)-3-(3',5'-dicloro-6-fluoro-4'-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)bifenil-2-il)acrilato de etilo

[Ejemplo 1-51] (S)-3'-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)bifenil-3-carboxilato de metilo

60 [Ejemplo 1-52]

(S)-3-(6-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acrilato de etilo

65 (Etapa A) Síntesis de 3-(6-(3-(N-metilsulfamoil)-5-trifluorometilfenil)piridin-2-il)acrilato de etilo

Según el método descrito en el documento de patente (WO03/070686), el compuesto diana (141 mg) se obtuvo a partir de 3-bromo-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida (sintetizada a partir del ejemplo 1-22 etapa A; 191 mg).

5 (Etapa B) Síntesis de (S)-3-(6-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acrilato de etilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana (92 mg) se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-52 etapa A (116 mg).

10 [Ejemplo 1-53 a 54]

Según el método del ejemplo 1-52, se obtuvo el compuesto diana.

[Ejemplo 1-53] (S)-6-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinato de metilo

15 [Ejemplo 1-54] (S)-3-(2-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)acrilato de etilo

[Ejemplo 1-55]

20 (S)-2-(5-trifluorometil-3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)feniloxi)acetato de etilo

(Etapa A) Síntesis de 3-bromo-5-(trifluorometil)fenilsulfonil(metil)carbamato de tert-butilo

25 Se disolvió 3-bromo-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida sintetizada a partir del ejemplo 1-22 etapa A (3,0 g) en tetrahidrofurano (KANTO, 18 ml), y se le añadieron bicarbonato de di-tert-butilo (PEPTIDE INSTITUTE, INC.; 6,2 g), N,N-4-dimetilaminopiridina (WAKO, 1,4 g) y trietilamina (WAKO, 3,9 ml) seguidos por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (3,2 g).

(Etapa B) Síntesis de 3-hidroxi-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida

35 El compuesto obtenido a partir de la etapa A (1,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (KANTO, 2,4 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a 0°C, se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (Ald, 1,25 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y 15 minutos. Posteriormente, se añadió borato de triisopropilo (TCI, 0,6 ml) y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa de NaOH 2 N (2,8 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (0,46 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una solución de HCl 1 N se añadió a la mezcla de reacción y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (139,3 mg).

45 (Etapa C) Síntesis de 2-(3-(N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenoxi)acetato de etilo

El compuesto obtenido a partir del ejemplo 1-55 etapa B (102,5 mg) se disolvió en dimetilformamida (2,0 ml) en atmósfera de nitrógeno y se le añadió carbonato potásico (KOKUSAN CHEMICAL Co., Ltd.; 60,8 mg) y bromoacetato de etilo (WAKO, 44 µl) seguidos por agitación durante una noche a 70°C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (103,7 mg).

(Etapa D) Síntesis de (S)-2-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenoxi)acetato de etilo

55 Según el método del ejemplo de referencia 1-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto obtenido a partir del ejemplo 1-55 etapa C en atmósfera de nitrógeno.

[Ejemplo 1-56 a 57]

60 Según el método del ejemplo 1-52, se obtuvo el compuesto diana.

[Ejemplo 1-56] (S)-3-(5-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)acrilato de etilo

[Ejemplo 1-57] (S)-3-(5-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)tiofen-2-il)acrilato de etilo

65

[Ejemplo 1-58]

(S)-3-(6-(3-etil-4-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

5 (Etapa A) Síntesis de 3-(6-(3-etil-4-(N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)acrilato de etilo

Según el método del documento de patente (WO03/070686), el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto (351 mg) sintetizado a partir del ejemplo 1-7 etapa A.

10 (Etapa B) Síntesis de 3-(6-(3-etil-4-(N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

Al compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-58 etapa A (327 mg) se le añadieron carbón con paladio (MERCK, 32 mg) y etanol (WAKO, 8,7 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración y concentración a presión reducida, el compuesto diana se obtuvo como producto en bruto.

(Etapa C) Síntesis de (S)-3-(6-(3-etil-4-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

20 Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana (88 mg) se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-58 etapa B.

[Ejemplo 1-59 a 60]

Según el método del ejemplo 1-58, se obtuvo el compuesto diana.

25 [Ejemplo 1-59] (S)-3-(3-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)propionato de etilo

[Ejemplo 1-60] (S)-3-(2-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-3-il)propionato de etilo

30 [Ejemplo 1-61] (S)-3-(6-(3,5-dicloro-4-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

(Etapa A) Síntesis de 3-(6-bromopiridin-2-il)propionato de etilo

35 Según el método de la bibliografía (J. Org. Chem., 1987, 52, 4665-4673), el compuesto diana (650 mg) se obtuvo a partir de 3-(6-bromopiridin-2-il)acrilato de etilo (1,071 g).

(Etapa B) Síntesis de 3-(6-(3,5-dicloro-4-(N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

40 Según el método del documento de patente (WO03/070686), el compuesto diana (120 mg) se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-8 etapa A (319 mg) y el compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-61 etapa A (264 mg).

(Etapa C) Síntesis de (S)-3-(6-(3,5-dicloro-4-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

45 Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana (102 mg) se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-61 etapa B.

[Ejemplo 1-62]

50 (S)-3-(6-(2-cloro-4-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1-61, excepto que se utilizó 4-bromo-3-cloro-N-metilbencenosulfonamida en lugar de 4-bromo-2,6-dicloro-N-metilbencenosulfonamida utilizada en la etapa B.

55 [Ejemplo 1-63]

(S)-3-(5-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

(Etapa A) Síntesis de 5-bromopicolinaldehído

60 Según la bibliografía (Tetrahedron Letters, 41, 2000, 4335-4338), el compuesto diana (2,00 g) se obtuvo a partir de 2,5-dibromopiridina (10,01 g).

(Etapa B) Síntesis de 3-(5-bromopiridin-2-il)acrilato de etilo

65 El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-63 etapa A (0,50 g) se disolvió en etanol (WAKO, 6 ml) y se le añadió

dietilfosfonoacetato de etilo (TCI, 0,64 ml) y etóxido sódico (1,25 ml) seguidos por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (0,66 g).

(Etapa C) Síntesis de 3-(5-(3-(N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acrilato de etilo

Según el método del documento de patente (WO03/070686), el compuesto diana (229 mg) se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-22 etapa A (191 mg) y el compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-63 etapa B (256 mg).

(Etapa D) Síntesis de 3-(5-(3-(N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

Al compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-63 etapa C (224 mg) se le añadieron carbón con paladio (MERCK, 22 mg) y metanol (WAKO, 5 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración y concentración a presión reducida, el compuesto diana se obtuvo como producto en bruto.

(Etapa E) Síntesis de (S)-3-(5-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana (101 mg) se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-63 etapa D.

[Ejemplo 1-64]

(S)-3-(6-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)propionato de etilo

El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1-63, excepto que se utilizó 6-bromopiridin aldehído en lugar de 5-bromopicolin aldehído.

[Ejemplo 1-65]

(S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

(Etapa A) Síntesis de 3-(5-(3,5-dicloro-4-(N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)acrilato de etilo

Según el método descrito en el documento de patente (WO03/070686), el compuesto diana (130 mg) se obtuvo a partir de 4-bromo-2,6-dicloro-N-metilbencenosulfonamida (sintetizada a partir del ejemplo 1-8 etapa A, 319 mg).

(Etapa B) Síntesis de 3-(5-(3,5-dicloro-4-(N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

Según el método descrito en la bibliografía (J. Org. Chem., 1987, 52, 4665-4673), el compuesto diana (59 mg) se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-65 etapa A (130 mg).

(Etapa C) Síntesis de (S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)piridin-2-il)propionato de etilo

Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana (57 mg) se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-65 etapa B.

[Ejemplo 1-66]

(S)-3-bromo-N-etil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida

El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1-2, excepto que se utilizó etilamina en lugar de metilamina.

[Ejemplo 1-67]

(S)-3-(2-cloro-5-fluoro-3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)propionato de etilo

Según el método del ejemplo 1-29, el compuesto diana se obtuvo a partir de 1,3-dibromo-2-cloro-5-fluorobenceno.

[Ejemplo 1-68]

(S)-2-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenilamino)propionato de etilo

5 (Etapa A) Síntesis de 3-fluoro-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida

El compuesto diana (0,568 g) se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1-1 etapa A, excepto que se utilizó cloruro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencenosulfonilo (Alfa Aesar, 0,544 g) en lugar de cloruro de 2-bromobencenosulfonilo.

10

(Etapa B) Síntesis de ácido 2-(3-(N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenilamino)propiónico

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 1-68 etapa A (0,568 g) se disolvió en dimetilsulfóxido (6,3 ml) y se le añadieron glicina (WAKO, 0,262 g) y carbonato potásico (0,991 g), seguidos por agitación a 150°C durante 1 hora utilizando un generador de microondas. Después de enfriar al aire a temperatura ambiente, la mezcla se agitó de nuevo a 150°C durante 1 hora utilizando un generador de microondas y a continuación se enfrió al aire a temperatura ambiente. Se añadieron agua y solución de ácido clorhídrico a la solución de reacción, y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana como producto en bruto.

20

(Etapa C) Síntesis de 2-(3-(N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenilamino)propionato de etilo

El producto en bruto sintetizado a partir del ejemplo 1-68 etapa B se disolvió en etanol (20 ml) y se le añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico, seguido por reflujo a 85°C durante 10 horas. Después de enfriar al aire a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto diana como producto en bruto.

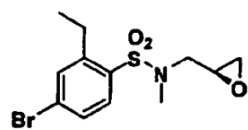
25

30 (Etapa D) Síntesis de (S)-2-(3-(N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)fenilamino)propionato de etilo

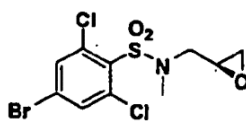
Según el método del ejemplo 1-1 etapa B, el compuesto diana (0,061 g) se obtuvo utilizando el producto en bruto sintetizado a partir del ejemplo 1-68 etapa C.

35

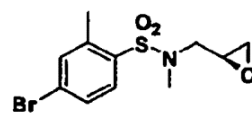
A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 1-7 a 1-68 (Exp. 1-7 a Exp. 1-68)



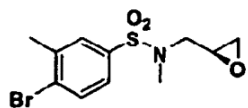
Exp. 1-7



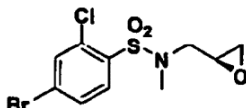
Exp. 1-8



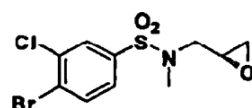
Exp. 1-9



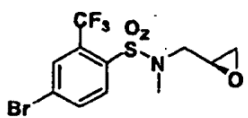
Exp. 1-10



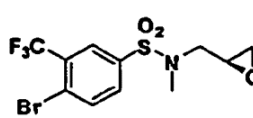
Exp. 1-11



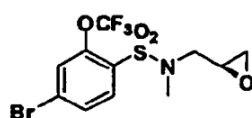
Exp. 1-12



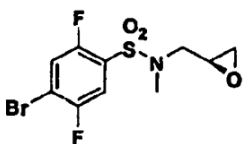
Exp. 1-13



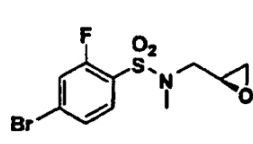
Exp. 1-14



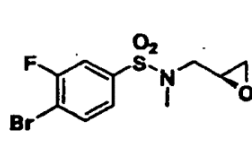
Exp. 1-15



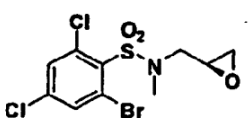
Exp. 1-16



Exp. 1-17



Exp. 1-18



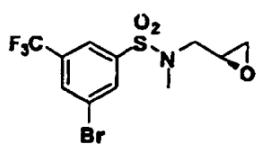
Exp. 1-19



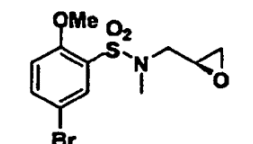
Exp. 1-20



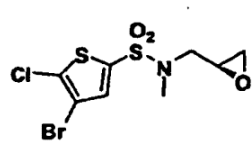
Exp. 1-21



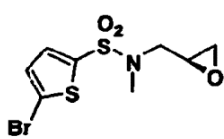
Exp. 1-22



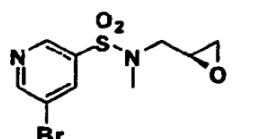
Exp. 1-23



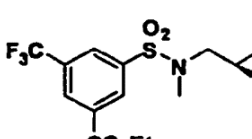
Exp. 1-24



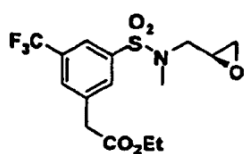
Exp. 1-25



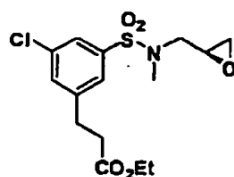
Exp. 1-26



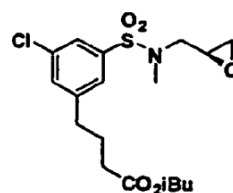
Exp. 1-27



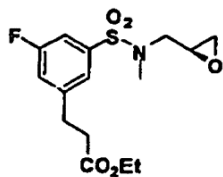
Exp. 1-28



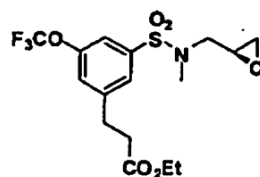
Exp. 1-29



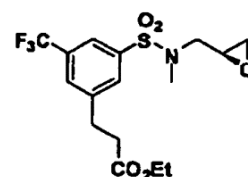
Exp. 1-30



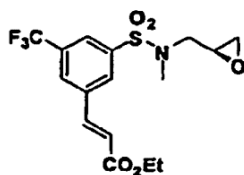
Exp. 1-31



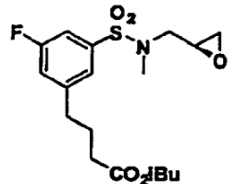
Exp. 1-32



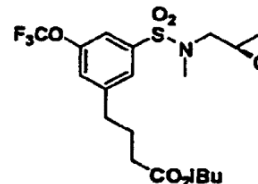
Exp. 1-33



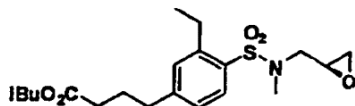
Exp. 1-34



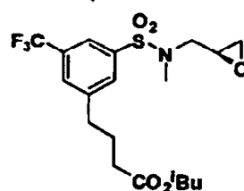
Exp. 1-35



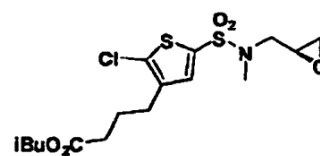
Exp. 1-36



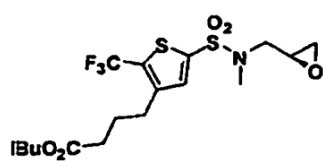
Exp. 1-37



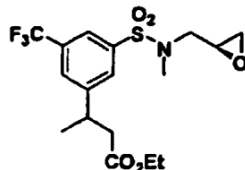
Exp. 1-38



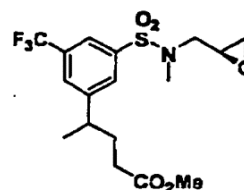
Exp. 1-39



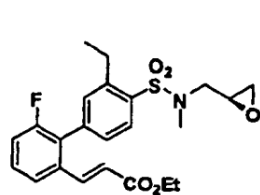
Exp. 1-40



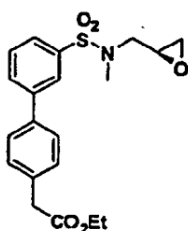
Exp. 1-41



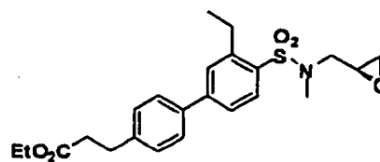
Exp. 1-42



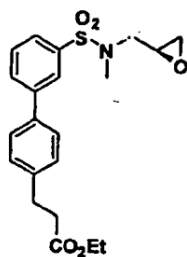
Exp. 1-43



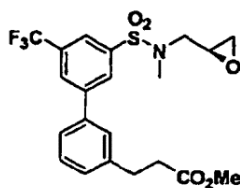
Exp. 1-44



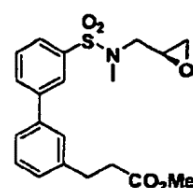
Exp. 1-45



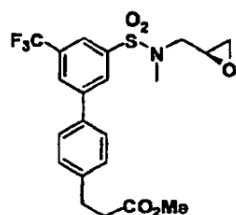
Exp. 1-46



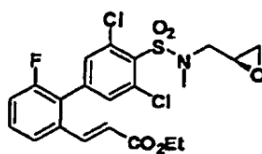
Exp. 1-47



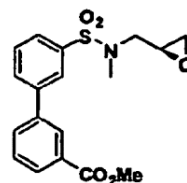
Exp. 1-48



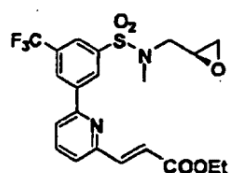
Exp. 1-49



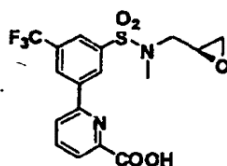
Exp. 1-50



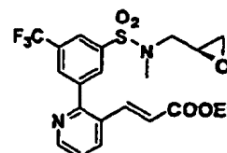
Exp. 1-51



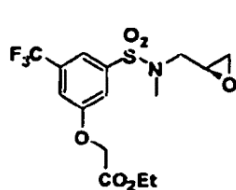
Exp. 1-52



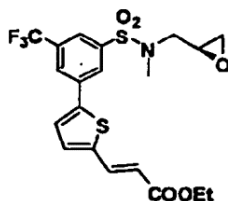
Exp. 1-53



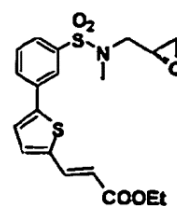
Exp. 1-54



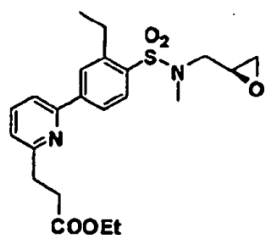
Exp. 1-55



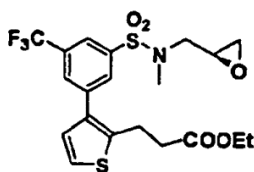
Exp. 1-56



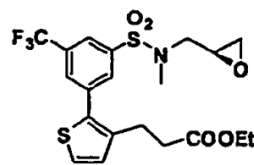
Exp. 1-57



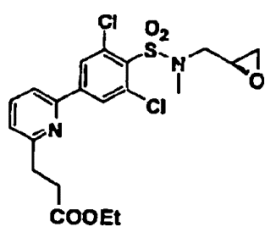
Exp. 1-58



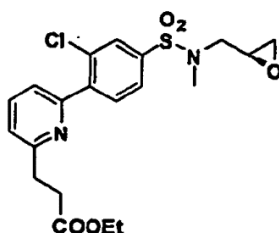
Exp. 1-59



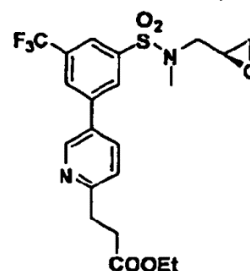
Exp. 1-60



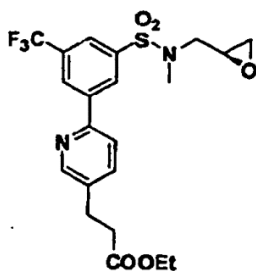
Exp. 1-61



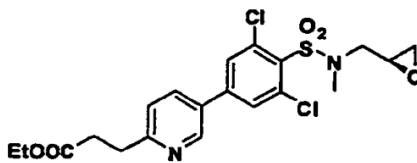
Exp. 1-62



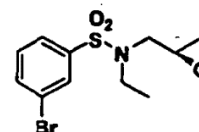
Exp. 1-63



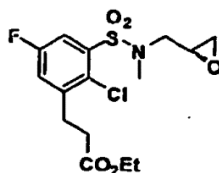
Exp. 1-64



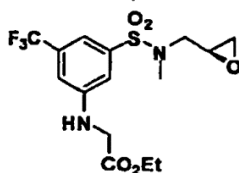
Exp. 1-65



Exp. 1-66



Exp. 1-67



Exp. 1-68

[Ejemplo 2-1]

- 5 Síntesis de (R)-2-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilbencenosulfonamida

Se disolvió (S)-2-bromo-N-metil-N-(oxiran-2-ilmetil)bencenosulfonamida (Exp. 1-1, 3,06 g) en acetonitrilo (25 ml), se les añadieron 2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-amina (am1, 1,99 g) y perclorato de litio (KANTO, 1,06 g), seguidos por reflujo durante 6 horas y 35 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron la misma cantidad de agua y solución saturada de cloruro sódico a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (3,97 g).

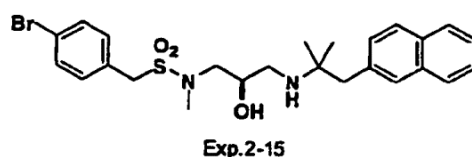
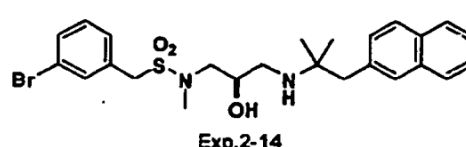
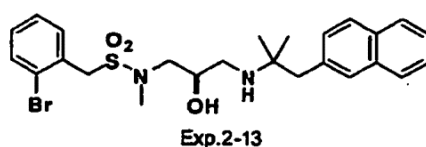
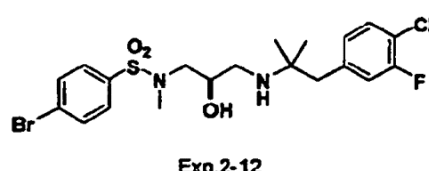
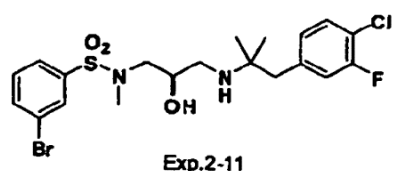
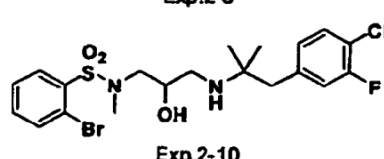
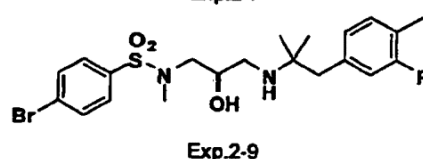
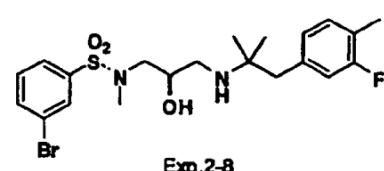
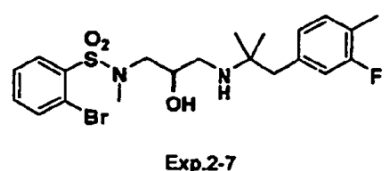
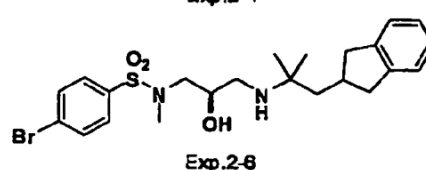
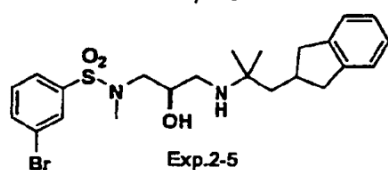
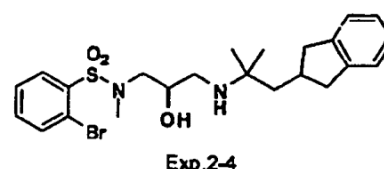
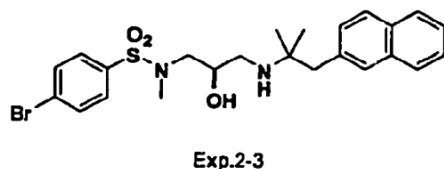
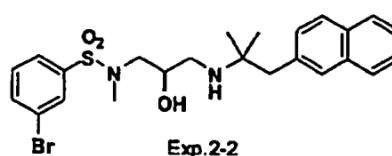
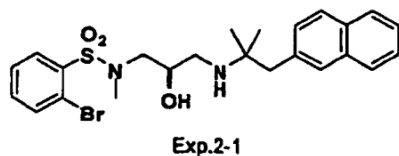
- 15 [Ejemplo 2-2 a 15]

Utilizando SM1 en lugar de Exp. 1-1 y utilizando AM en lugar de am1 en combinación, tal como se muestra en la tabla 1, la reacción se llevó a cabo según el ejemplo 2-1 para obtener los compuestos diana.

[Tabla 1]

Exp.	SM1	AM	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
2-1	Exp. 1-1	am1	A	3,08	507
2-2	Exp. 1-2	am1	A	3,32	507
2-3	Exp. 1-3	am1	A	3,27	507
2-4	Exp. 1-1	am2	A	3,04	497
2-5	Exp. 1-2	am2	A	3,13	497
2-6	Exp. 1-3	am2	A	3,18	497
2-7	Exp. 1-1	am3	A	2,90	489
2-8	Exp. 1-2	am3	A	3,18	489
2-9	Exp. 1-3	am3	A	3,04	489
2-10	Exp. 1-1	am4	A	2,94	509
2-11	Exp. 1-2	am4	A	3,13	509
2-12	Exp. 1-3	am4	A	3,13	509
2-13	Exp. 1-4	am1	A	3,23	521
2-14	Exp. 1-5	am1	A	3,19	521
2-15	Exp. 1-6	am1	A	3,20	521

5 Además, las estructuras de los compuestos del ejemplo 2-1 al ejemplo 2-15 (Exp. 2-1 a Exp. 2-15) se describen a continuación.



Ejemplo 2-2: (R)-3-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilbencenosulfonamida

5 Ejemplo 2-3: (R)-4-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilbencenosulfonamida

Ejemplo 2-4: (R)-2-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxi)propil)-N-metilbencenosulfonamida

10 Ejemplo 2-5: (R)-3-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxi)propil)-N-metilbencenosulfonamida

Ejemplo 2-6: (R)-4-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxi)propil)-N-metilbencenosulfonamida

- 5 Ejemplo 2-7: (R)-2-bromo-N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilbencenosulfonamida
- 5 Ejemplo 2-8: (R)-3-bromo-N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilbencenosulfonamida
- Ejemplo 2-9: (R)-4-bromo-N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilbencenosulfonamida
- 10 Ejemplo 2-10: (R)-2-bromo-N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilbencenosulfonamida
- 15 Ejemplo 2-11: (R)-3-bromo-N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilbencenosulfonamida
- Ejemplo 2-12: (R)-4-bromo-N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilbencenosulfonamida
- 20 Ejemplo 2-13: (R)-1-(2-bromofenil)-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilmetanosulfonamida
- Ejemplo 2-14: (R)-1-(3-bromofenil)-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilmetanosulfonamida
- 25 Ejemplo 2-15: (R)-1-(4-bromofenil)-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilmetanosulfonamida

[Ejemplo 2-16 a 43]

- 30 Los compuestos diana se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 2-1 con combinaciones mostradas en la tabla 2, excepto que se utilizaron SM1 y AM en lugar de Exp. 1-1 y am1, respectivamente.

[Tabla 2]

Exp.	SM1	AM	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
2-16	Exp. 1-7	am2	B	1,4	523
2-17	Exp. 1-7	am5	B	1,46	511
2-18	Exp. 1-8	am2	B	1,38	565
2-19	Exp.1-8	am5	B	1,56	553
2-20	Exp 1-9	am2	B	1,37	511
2-21	Exp. 1-10	am2	B	1,4	509
2-22	Exp. 1-10	am5	B	1,34	497
2-23	Exp.1-11	am2	B	1,31	529
2-24	Exp. 1-12	am2	B	1,37	529
2-25	Exp. 1-12	am5	B	1,43	517
2-26	Exp.1-13	am2	B	1,43	563
2-27	Exp. 1-14	am2	B	1,37	563
2-28	Exp. 1-15	am2	B	1,46	579
2-29	Exp. 1-16	am2	B	1,45	531
2-30	Exp. 1-17	am5	B	1,4	501
2-31	Exp.1-18	am2	B	1,31	513
2-32	Exp. 1-19	am5	B	1,39	553
2-33	Exp. 1-20	am5	B	1,43	551
2-34	Exp.1-21	am5	B	1,48	551
2-35	Exp. 1-22	am2	B	1,32	565
2-36	Exp. 1-22	am4	B	1,38	575
2-37	Exp.1-22	am5	B	1,37	551
2-38	Exp. 1-23	am2	B	1,26	527
2-39	Exp. 1-24	am2	B	1,36	535
2-40	Exp.1-25	am2	B	1,29	501
2-41	Exp.1-26	am2	B	1,18	496
2-42	Exp.1-24	am5	B	1,46	525
2-43	Exp 1-66	am2	B	1,46	525

- [Ejemplo 2-16] (R)-4-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-2-etil-N-metilbencenosulfonamida
- 5 [Ejemplo 2-17] (R)-4-bromo-2-etil-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilbencenosulfonamida
- [Ejemplo 2-18] (R)-4-bromo-2,6-dicloro-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilbencenosulfonamida
- 10 [Ejemplo 2-19] (R)-4-bromo-2,6-dicloro-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilbencenosulfonamida
- [Ejemplo 2-20] (R)-4-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N,2-dimetilbencenosulfonamida
- 15 [Ejemplo 2-21] (R)-4-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida
- [Ejemplo 2-22] (R)-4-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida
- 20 [Ejemplo 2-23] (R)-4-bromo-2-cloro-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilbencenosulfonamida
- [Ejemplo 2-24] (R)-4-bromo-3-cloro-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilbencenosulfonamida
- 25 [Ejemplo 2-25] (R)-4-bromo-3-cloro-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilbencenosulfonamida
- 30 [Ejemplo 2-26] (R)-4-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metil-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- [Ejemplo 2-27] (R)-4-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metil-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- 35 [Ejemplo 2-28] (R)-4-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metil-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida
- [Ejemplo 2-29] (R)-4-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-2,5-difluoro-N-metilbencenosulfonamida
- 40 [Ejemplo 2-30] (R)-4-bromo-2-fluoro-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilbencenosulfonamida
- 45 [Ejemplo 2-31] (R)-4-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-3-fluoro-N-metilbencenosulfonamida
- [Ejemplo 2-32] (R)-2-bromo-4,6-dicloro-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilbencenosulfonamida
- 50 [Ejemplo 2-33] (R)-2-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- [Ejemplo 2-34] (R)-2-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metil-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- 55 [Ejemplo 2-35] (R)-3-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- 60 [Ejemplo 2-36] (R)-3-bromo-N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- [Ejemplo 2-37] (R)-3-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- 65

[Ejemplo 2-38] (R)-5-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-2-metoxi-N-metilbencenosulfonamida

5 [Ejemplo 2-39] (R)-4-bromo-5-cloro-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metiltiofen-2-sulfonamida

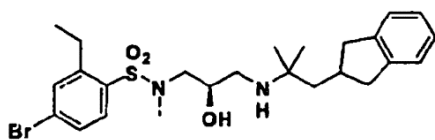
[Ejemplo 2-40] (R)-5-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metiltiofen-2-sulfonamida

10 [Ejemplo 2-41] (R)-5-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilpiridin-3-sulfonamida

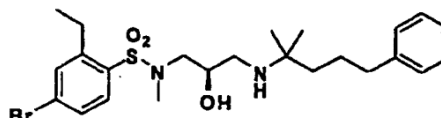
[Ejemplo 2-42] (R)-4-bromo-5-cloro-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metiltiofen-2-sulfonamida

15 [Ejemplo 2-43] (R)-3-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-etilbencenosulfonamida

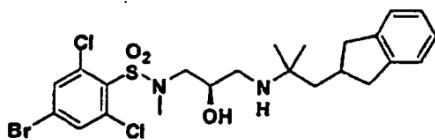
A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 2-16 a 2-43 (Exp. 2-16 a Exp. 2-43).



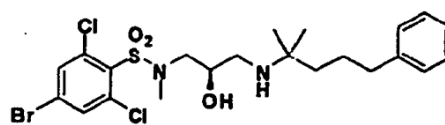
Exp.2-16



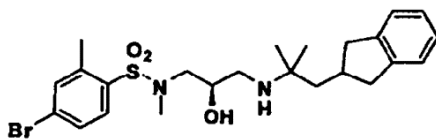
Exp.2-17



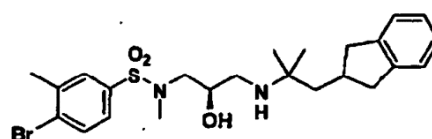
Exp.2-18



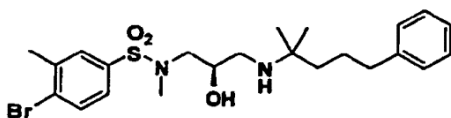
Exp.2-19



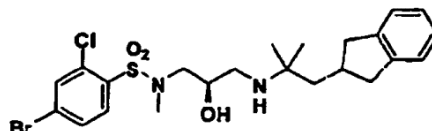
Exp.2-20



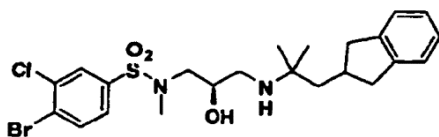
Exp.2-21



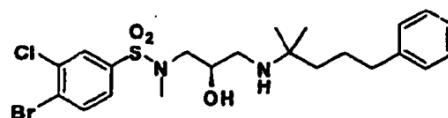
Exp.2-22



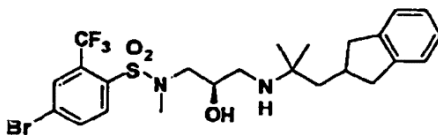
Exp.2-23



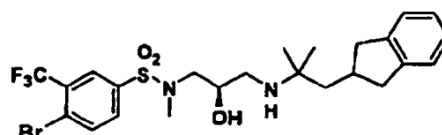
Exp.2-24



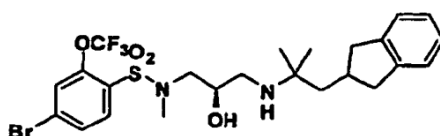
Exp.2-25



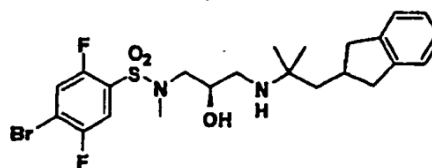
Exp.2-26



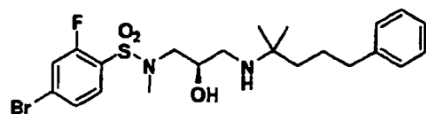
Exp.2-27



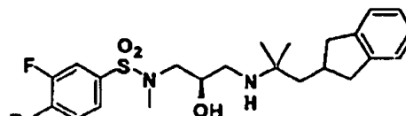
Exp.2-28



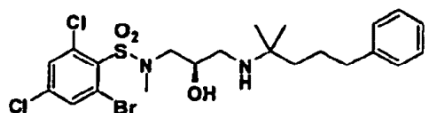
Exp.2-29



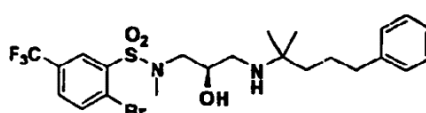
Exp.2-30



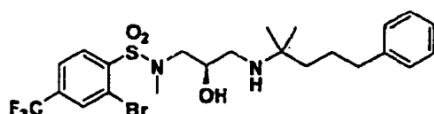
Exp.2-31



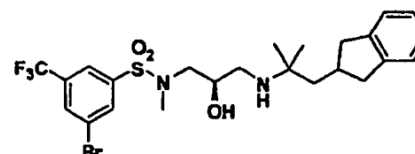
Exp.2-32



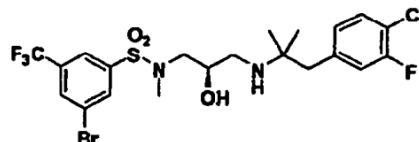
Exp.2-33



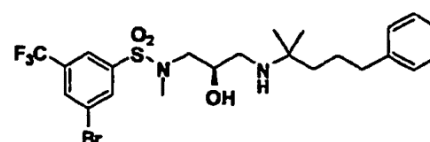
Exp.2-34



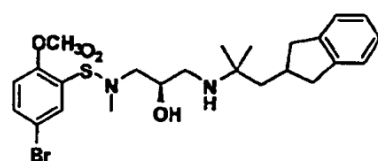
Exp.2-35



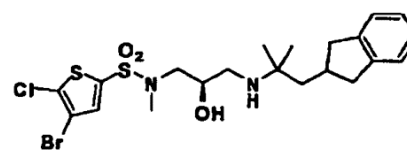
Exp.2-36



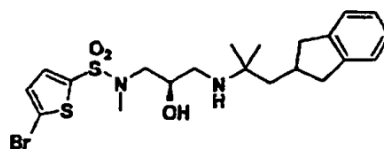
Exp.2-37



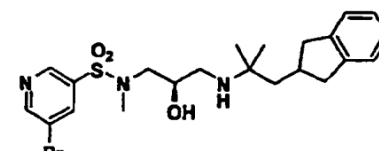
Exp.2-38



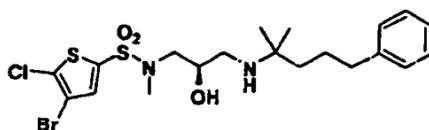
Exp.2-39



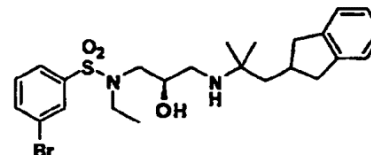
Exp.2-40



Exp.2-41



Exp.2-42



Exp.2-43

[Ejemplo 3-1] Síntesis de ácido (R)-3-(2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrílico

5 (Etapa A) Síntesis de (R)-3-(2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrilato de etilo

10 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió (R)-2-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilbencenosulfonamida (Exp. 2-1, 25,4 mg) en tolueno (2 ml), se les añadieron carbonato potásico (WAKO, 22,8 mg), ácido 3-(2-carboxivinil)bencenoborónico (ba13, LANC, 15,8 mg), complejo de dicloruro de bis1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)paladio (II) - diclorometano (Ald, 9 mg) y etanol (1 ml) seguidos por agitación a 80°C durante cuatro horas. La solución de reacción se cargó en una columna de tierra de diatomeas y a continuación se

eluyó con cloroformo y acetato de etilo. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se utilizó para la siguiente etapa B sin purificación adicional.

(Etapa B) Síntesis de ácido (R)-3-(2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrilico

Se disolvió (R)-3-(2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrilato de etilo sintetizado a partir del ejemplo 3-1 etapa A en tetrahidrofurano (4 ml), se les añadieron agua (1 ml) e hidróxido potásico (cinco gránulos), seguidos por agitación a 50°C durante 1 día. El residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto diana (3,7 mg).

[Ejemplo 3-2 a 91]

Utilizando SM2 en lugar de Exp. 2-1 y utilizando BA en lugar de ba13, la reacción se llevó a cabo en la combinación descrita en la tabla 3 según la etapa A y la etapa B del ejemplo 3-1 para obtener los compuestos diana.

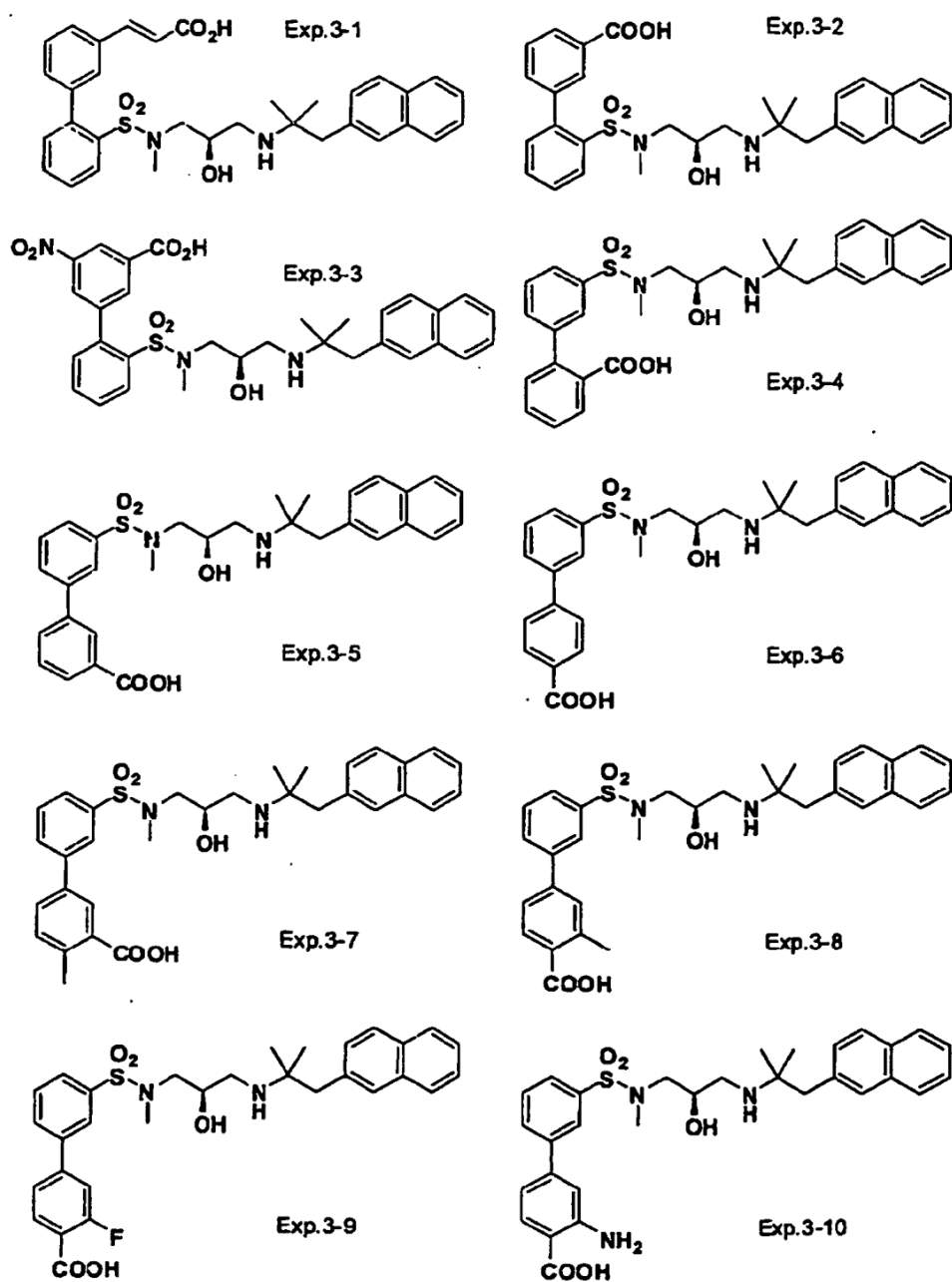
[Tabla 3]

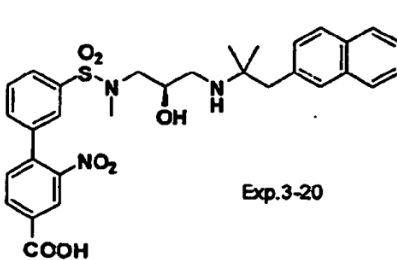
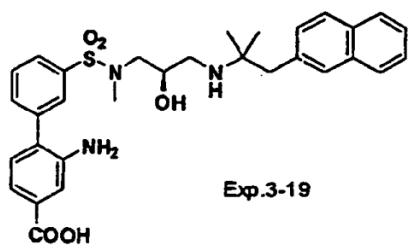
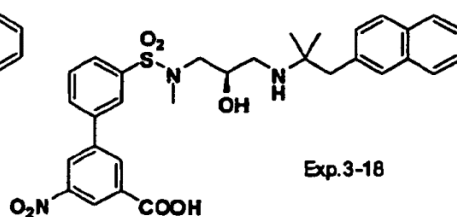
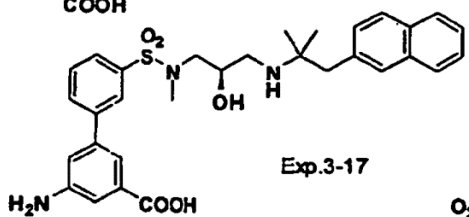
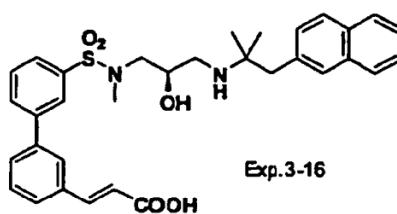
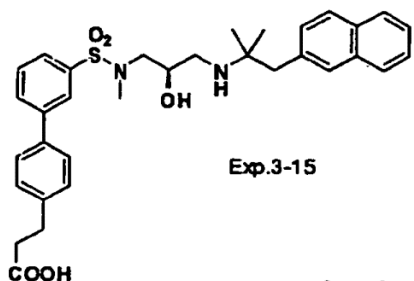
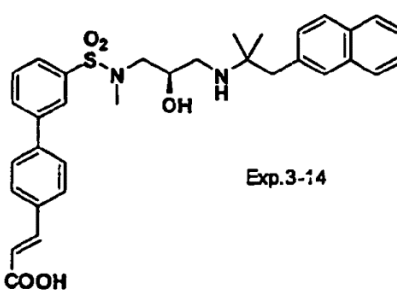
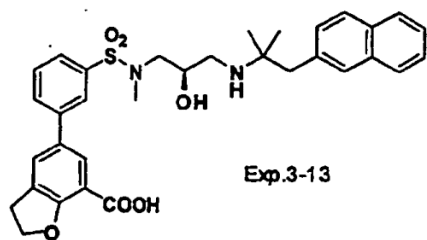
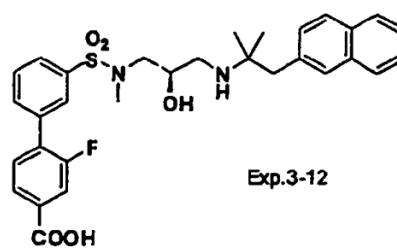
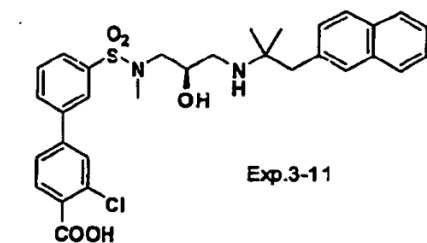
Exp.	SM2	BA	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
3-1	Exp. 2-1	ba13	B	1,43	573
3-2	Exp. 2-1	ba2	A	3,34	547
3-3	Exp. 2-1	ba15	A	3,84	547
3-4	Exp. 2-2	ba1	B	1,40	592
3-5	Exp. 2-2	ba2	A	3,72	547
3-6	Exp. 2-2	ba3	A	3,36	547
3-7	Exp. 2-2	ba4	B	1,37	561
3-8	Exp. 2-2	ba5	A	3,60	561
3-9	Exp. 2-2	ba6	B	1,28	565
3-10	Exp. 2-2	ba7	A	3,14	562
3-11	Exp. 2-2	ba8	A	3,22	583
3-12	Exp. 2-2	ba9	A	3,36	565
3-13	Exp. 2-2	ba10	A	3,06	589
3-14	Exp. 2-2	ba11	B	1,22	573
3-15	Exp. 2-2	ba12	B	1,33	575
3-16	Exp. 2-2	ba13	B	1,36	573
3-17	Exp. 2-2	ba14	B	1,14	562
3-18	Exp. 2-2	ba15	B	1,33	592
3-19	Exp. 2-2	ba16	B	1,27	562
3-20	Exp. 2-2	ba17	B	1,32	592
3-21	Exp. 2-2	ba18	B	1,27	618
3-22	Exp. 2-2	ba19	B	1,43	591
3-23	Exp. 2-2	ba20	B	1,44	565
3-24	Exp. 2-2	ba23	B	1,37	563
3-25	Exp. 2-2	ba25	B	1,31	583
3-26	Exp. 2-2	ba26	B	1,29	553
3-27	Exp. 2-2	ba27	B	1,28	618
3-28	Exp. 2-2	ba28	B	1,38	576
3-29	Exp. 2-3	ba1	A	3,46	547
3-30	Exp. 2-3	ba2	A	3,42	547
3-31	Exp. 2-3	ba3	A	3,19	547
3-32	Exp. 2-3	ba4	B	1,36	561
3-33	Exp. 2-3	ba5	A	3,42	561
3-34	Exp. 2-3	ba7	A	3,16	562
3-35	Exp. 2-3	ba9	A	3,26	565
3-36	Exp. 2-3	ba10	A	3,09	589
3-37	Exp. 2-3	ba11	B	1,26	573
3-38	Exp. 2-3	ba12	B	1,33	575
3-39	Exp. 2-3	ba13	B	1,36	573
3-40	Exp. 2-3	ba15	B	1,31	592
3-41	Exp. 2-3	ba16	B	1,27	562
3-42	Exp. 2-3	ba17	B	1,32	592

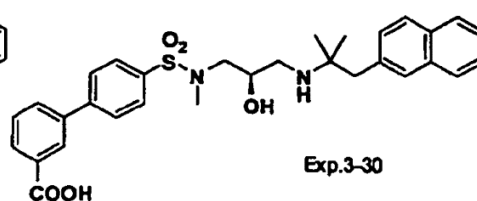
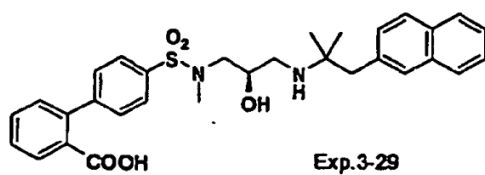
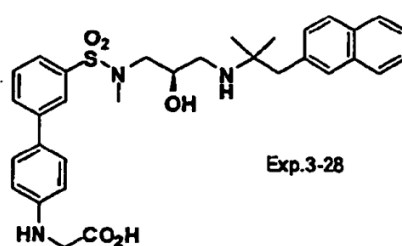
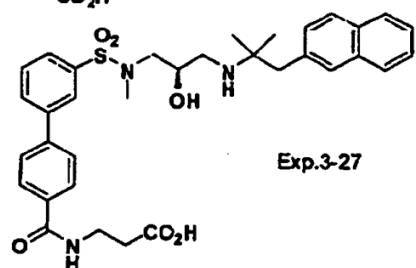
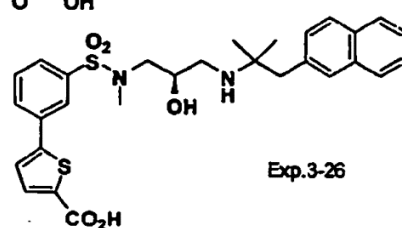
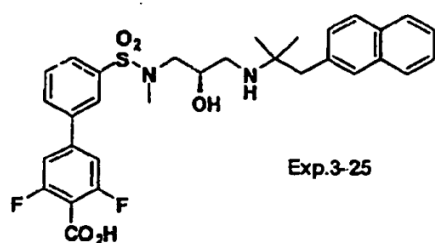
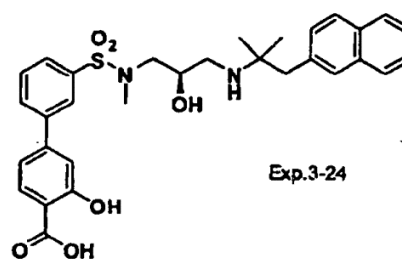
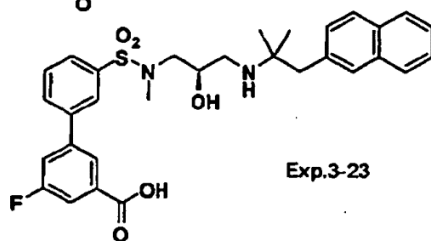
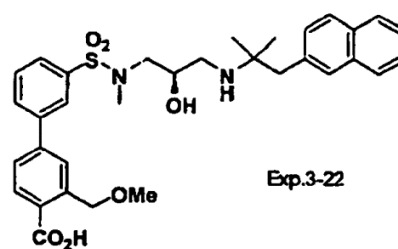
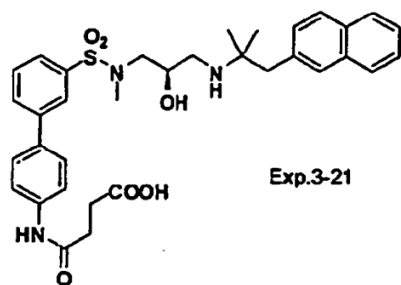
ES 2 390 645 T3

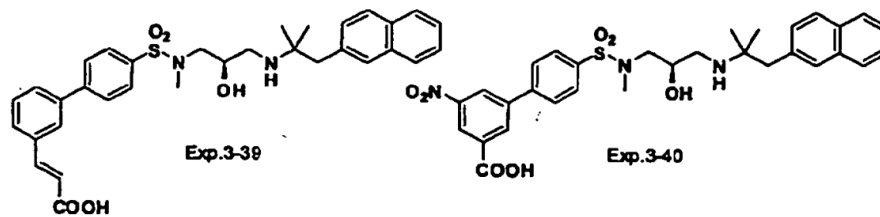
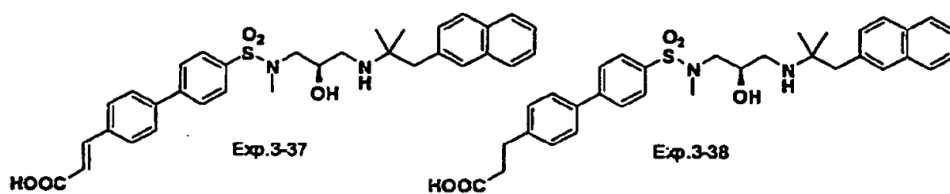
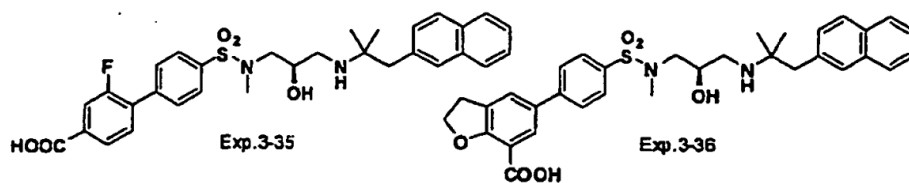
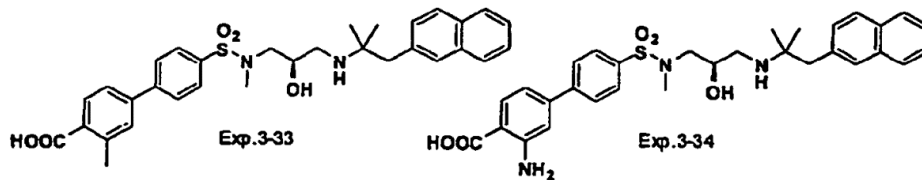
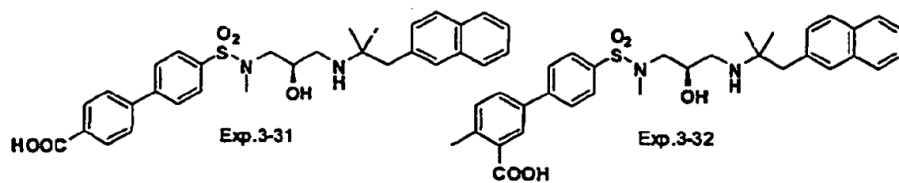
Exp.	SM2	BA	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
3-43	Exp. 2-3	ba18	B	1,26	618
3-44	Exp. 2-3	ba21	B	1,49	573
3-45	Exp. 2-3	ba22	B	1,40	591
3-46	Exp. 2-3	ba23	B	1,33	563
3-47	Exp. 2-3	ba24	B	1,39	593
3-48	Exp. 2-3	ba25	B	1,29	583
3-49	Exp. 2-5	ba2	B	1,33	537
3-50	Exp. 2-5	ba3	B	1,35	537
3-51	Exp. 2-5	ba4	A	3,39	551
3-52	Exp. 2-5	ba5	A	3,29	551
3-53	Exp. 2-5	ba6	B	1,32	555
3-54	Exp. 2-5	ba8	B	1,37	573
3-55	Exp. 2-5	ba9	B	1,40	555
3-56	Exp. 2-5	ba11	B	1,30	563
3-57	Exp. 2-5	ba12	B	1,17	565
3-58	Exp. 2-5	ba13	B	1,32	563
3-59	Exp. 2-5	ba18	B	1,08	608
3-60	Exp. 2-5	ba20	B	1,41	555
3-61	Exp. 2-5	ba29	B	1,48	551
3-62	Exp. 2-5	ba30	B	1,34	551
3-63	Exp. 2-8	ba2	B	1,30	529
3-64	Exp. 2-8	ba3	B	1,29	529
3-65	Exp. 2-8	ba6	B	1,29	547
3-66	Exp. 2-8	ba8	B	1,31	563
3-67	Exp. 2-8	ba9	B	1,36	547
3-68	Exp. 2-8	ba11	B	1,23	555
3-69	Exp. 2-8	ba12	B	1,18	557
3-70	Exp. 2-8	ba13	B	1,18	555
3-71	Exp. 2-8	ba20	B	1,36	547
3-72	Exp. 2-11	ba2	B	1,35	551
3-73	Exp. 2-11	ba3	B	1,33	551
3-74	Exp. 2-11	ba6	B	1,31	569
3-75	Exp. 2-11	ba8	B	1,33	585
3-76	Exp. 2-11	ba9	B	1,38	569
3-77	Exp. 2-11	ba11	B	1,24	577
3-78	Exp. 2-11	ba12	B	1,26	577
3-79	Exp. 2-11	ba13	B	1,30	577
3-80	Exp. 2-11	ba20	B	1,39	569
3-81	Exp. 2-13	ba5	A	3,26	575
3-82	Exp. 2-13	ba11	B	1,36	587
3-83	Exp. 2-13	ba12	B	1,34	589
3-84	Exp. 2-13	ba13	B	1,33	587
3-85	Exp. 2-13	ba20	A	3,40	579
3-86	Exp. 2-14	ba11	B	1,26	587
3-87	Exp. 2-14	ba12	B	1,28	589
3-88	Exp. 2-14	ba13	B	1,31	587
3-89	Exp. 2-15	ba11	B	1,33	587
3-90	Exp. 2-15	ba12	B	1,28	589
3-91	Exp. 2-15	ba13	B	1,27	587

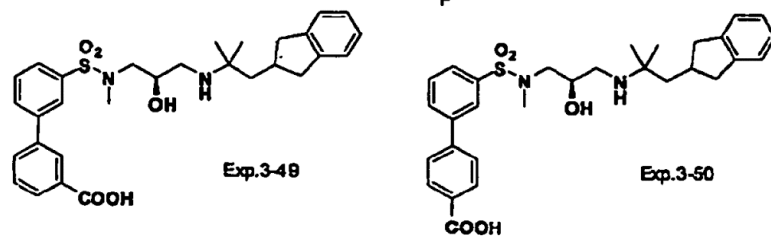
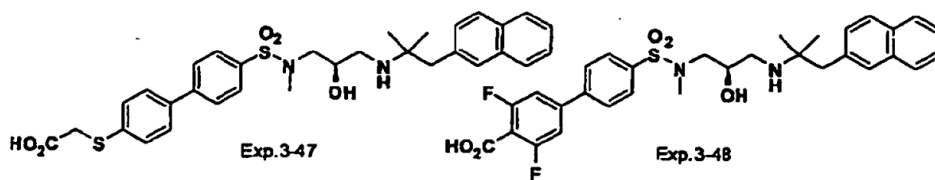
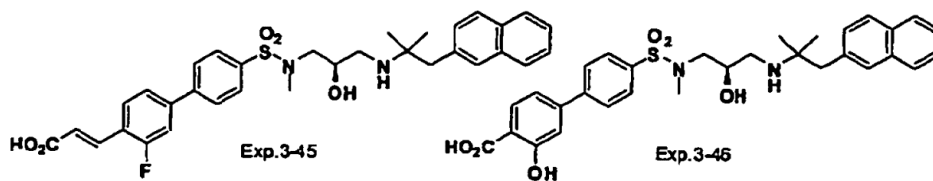
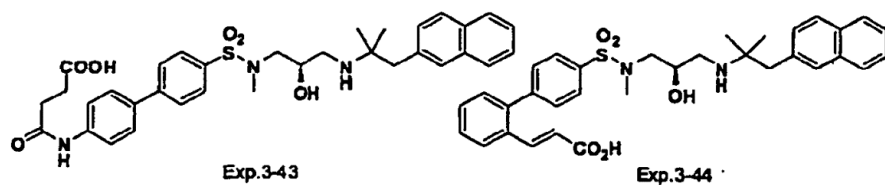
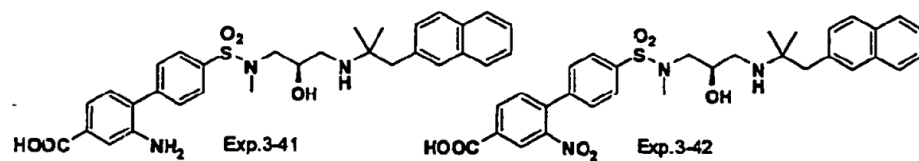
A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 3-1 a 91 (Exp. 3-1 a Exp. 3-91).

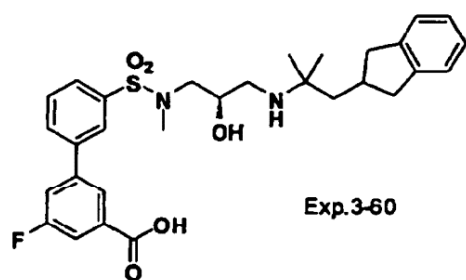
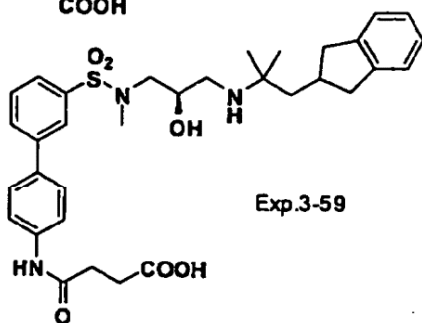
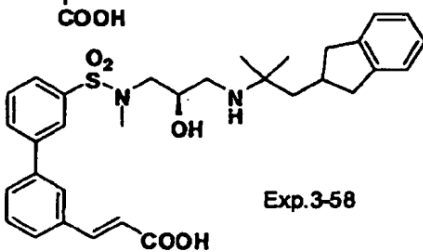
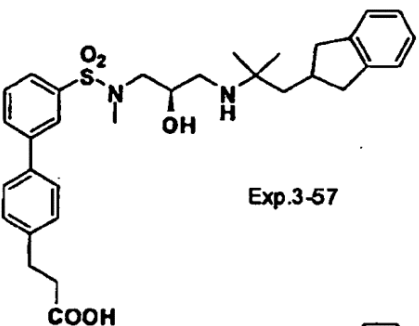
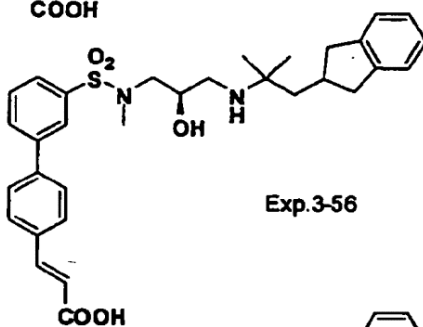
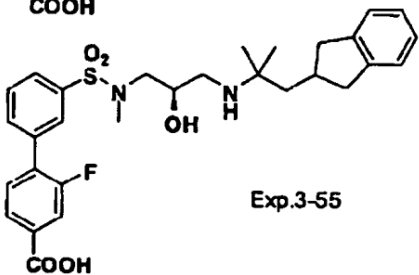
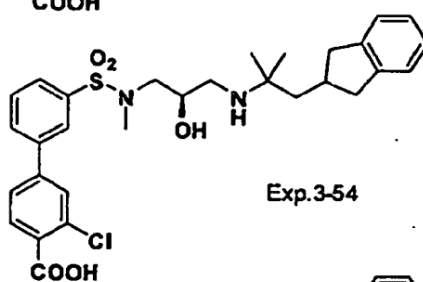
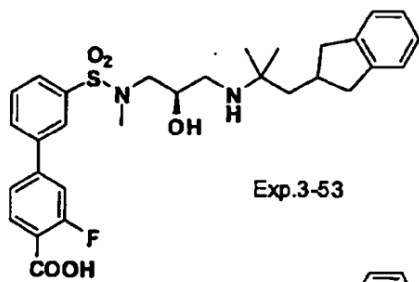
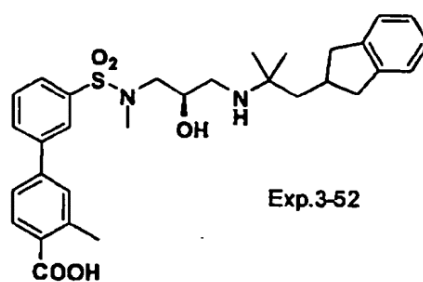
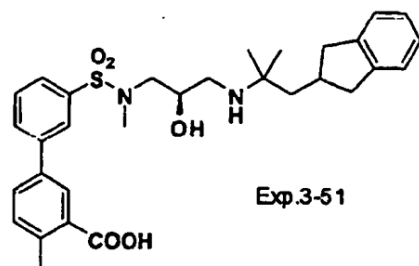


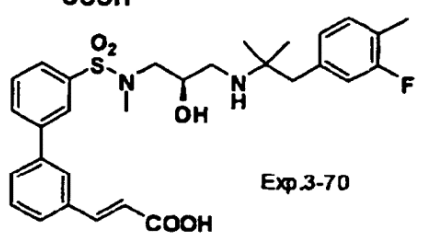
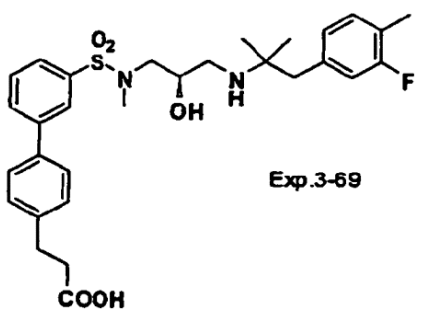
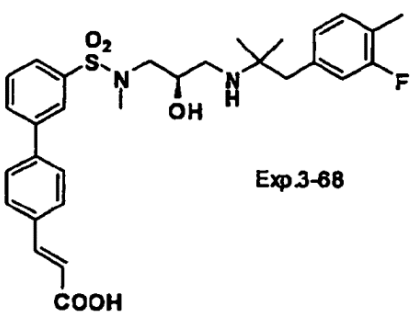
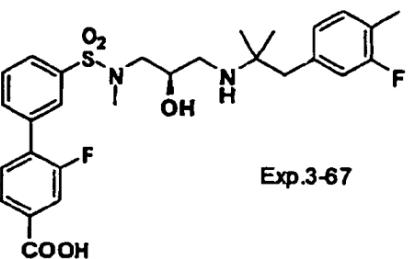
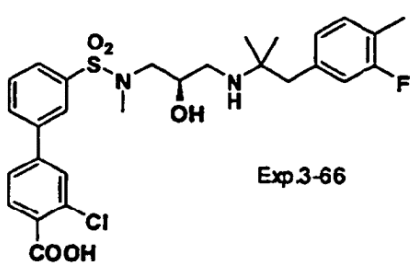
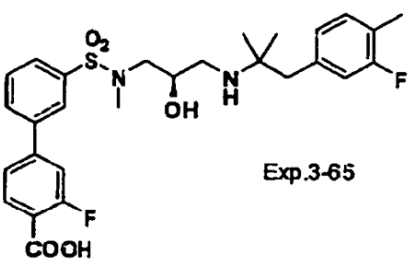
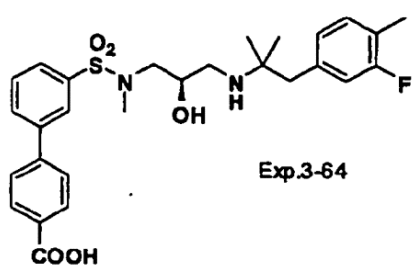
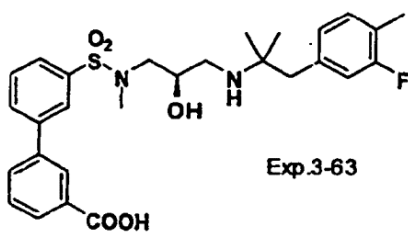
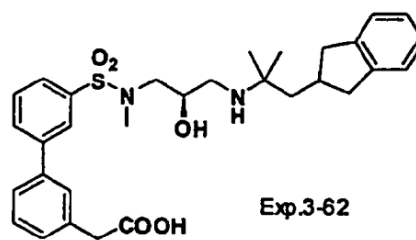
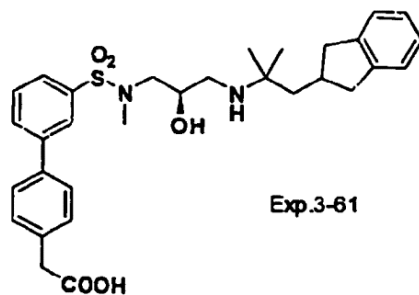


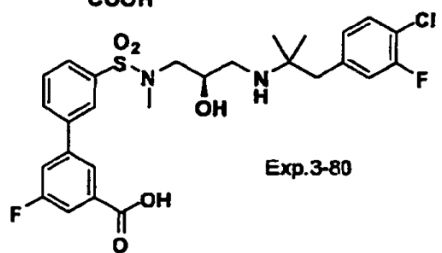
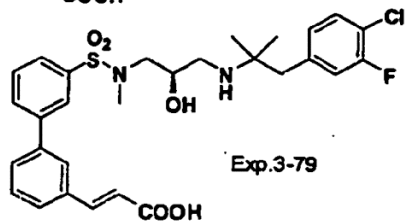
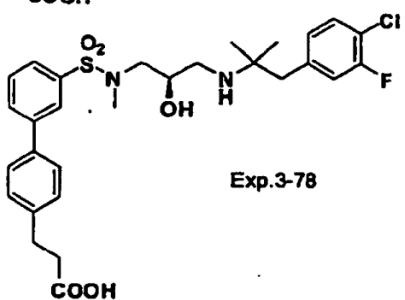
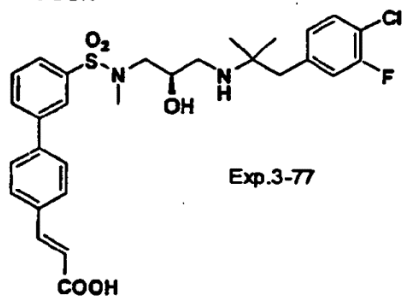
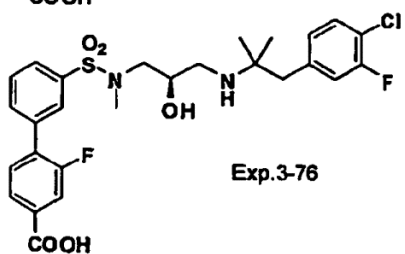
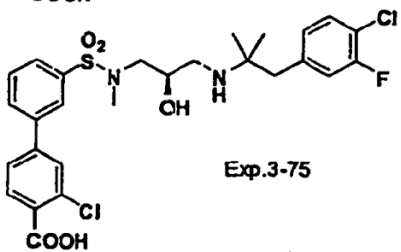
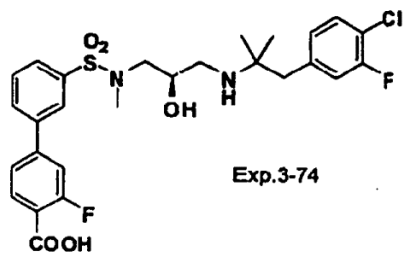
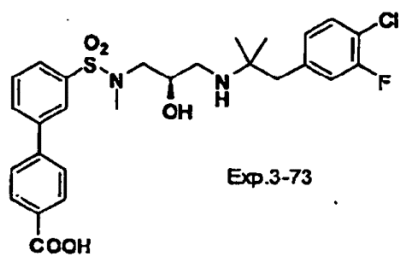
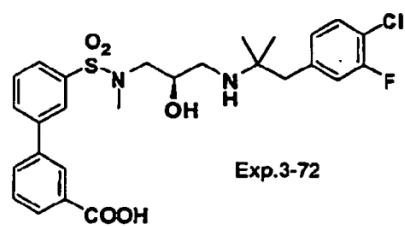
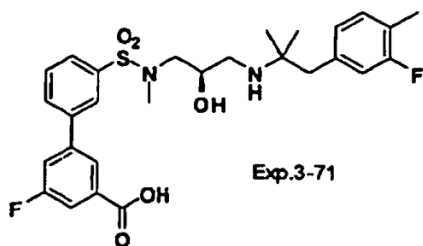


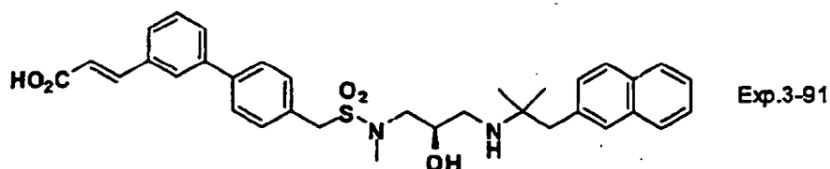
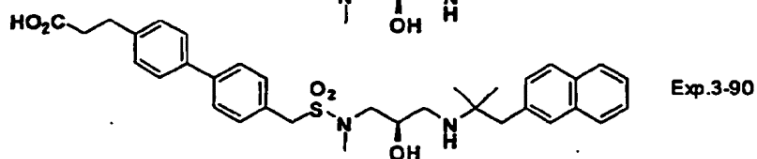
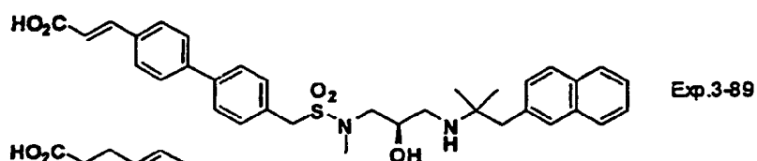
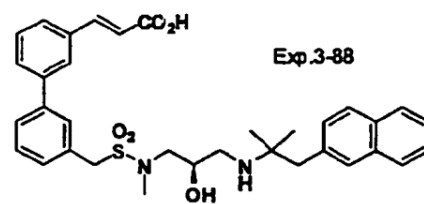
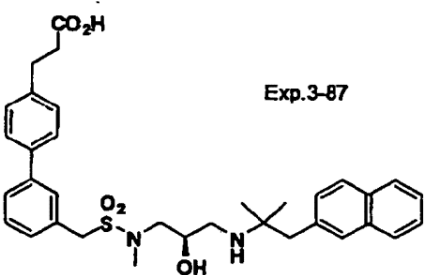
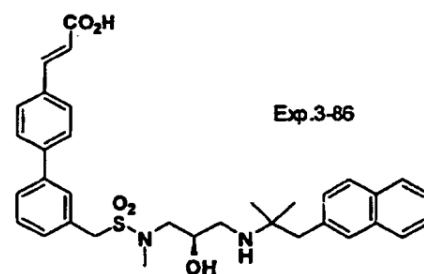
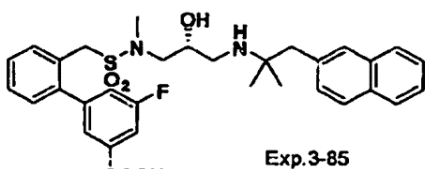
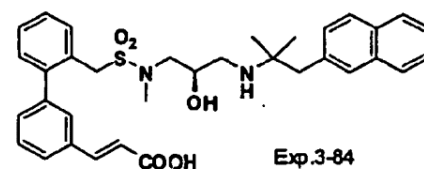
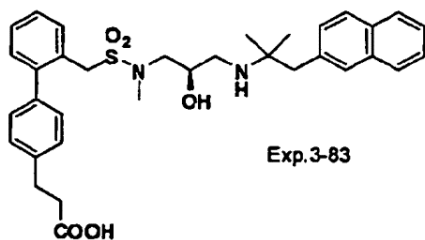
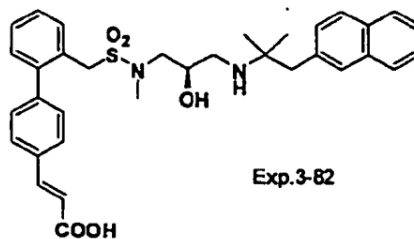
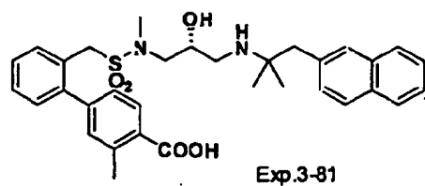












Ejemplo 3-2: ácido (R)-2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico

5

Ejemplo 3-3: ácido (R)-2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-nitrobifenil-3-carboxílico

10

Ejemplo 3-4: ácido (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-carboxílico

- Ejemplo 3-5: ácido (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- 5 Ejemplo 3-6: ácido (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-7: ácido (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-4-metilbifenil-3-carboxílico
- 10 Ejemplo 3-8: ácido (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-3-metilbifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-9: ácido (R)-3-fluoro-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 15 Ejemplo 3-10: ácido (R)-3-amino-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-11: ácido (R)-3-cloro-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 20 Ejemplo 3-12: ácido (R)-2-fluoro-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 25 Ejemplo 3-13: ácido (R)-5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico
- Ejemplo 3-14: ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acrílico
- 30 Ejemplo 3-15: ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- Ejemplo 3-16: ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrílico
- 35 Ejemplo 3-17: ácido (R)-5-amino-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- 40 Ejemplo 3-18: ácido (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-nitrobifenil-3-carboxílico
- Ejemplo 3-19: ácido (R)-2-amino-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 45 Ejemplo 3-20: ácido (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2-nitrobifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-21: ácido (R)-4-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-ilamino)-4-oxobutanoico
- 50 Ejemplo 3-22: ácido (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-3-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico
- 55 Ejemplo 3-23: ácido (R)-5-fluoro-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- Ejemplo 3-24: ácido (R)-3-hidroxi-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 60 Ejemplo 3-25: ácido (R)-3,5-difluoro-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-26: ácido (R)-5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)tiofen-2-carboxílico
- 65

- Ejemplo 3-27: ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-ilcarboxamida)propiónico
- 5 Ejemplo 3-28: ácido (R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-ilamino)acético
- Ejemplo 3-29: ácido (R)-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-carboxílico
- 10 Ejemplo 3-30: ácido (R)-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- 15 Ejemplo 3-31: ácido (R)-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-32: ácido (R)-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-4-metilbifenil-3-carboxílico
- 20 Ejemplo 3-33: ácido (R)-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-3-metilbifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-34: ácido (R)-3-amino-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 25 Ejemplo 3-35: ácido (R)-2-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-36: ácido (R)-5-(4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico
- 30 Ejemplo 3-37: ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acrílico
- 35 Ejemplo 3-38: ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- Ejemplo 3-39: ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrílico
- 40 Ejemplo 3-40: ácido (R)-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-nitrobifenil-3-carboxílico
- Ejemplo 3-41: ácido (R)-2-amino-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 45 Ejemplo 3-42: ácido (R)-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2-nitrobifenil-4-carboxílico
- 50 Ejemplo 3-43: ácido (R)-4-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-ilamino)-4-oxobutanoico
- Ejemplo 3-44: ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)acrílico
- 55 Ejemplo 3-45: ácido (R)-3-(3-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acrílico
- Ejemplo 3-46: ácido (R)-3-hidroxi-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 60 Ejemplo 3-47: ácido (R)-2-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-iltio)acético
- 65 Ejemplo 3-48: ácido (R)-3,5-difluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico

- Ejemplo 3-49: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- 5 Ejemplo 3-50: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-51: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-metilbifenil-3-carboxílico
- 10 Ejemplo 3-52: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-metilbifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-53: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-fluorobifenil-4-carboxílico
- 15 Ejemplo 3-54: ácido (R)-3-cloro-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 20 Ejemplo 3-55: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-fluorobifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-56: ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acrílico
- 25 Ejemplo 3-57: ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- Ejemplo 3-58: ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrílico
- 30 Ejemplo 3-59: ácido (R)-4-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-ilamino)-4-oxobutanoico
- Ejemplo 3-60: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorobifenil-3-carboxílico
- 35 Ejemplo 3-61: ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
- 40 Ejemplo 3-62: ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acético
- Ejemplo 3-63: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- 45 Ejemplo 3-64: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 50 Ejemplo 3-65: ácido (R)-3-fluoro-3'-(N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-66: ácido (R)-3-cloro-3'-(N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 55 Ejemplo 3-67: ácido (R)-2-fluoro-3'-(N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-68: ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acrílico
- 60 Ejemplo 3-69: ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 65 Ejemplo 3-70: ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrílico

- Ejemplo 3-71: ácido (R)-5-fluoro-3'-(N-(3-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- 5 Ejemplo 3-72: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- Ejemplo 3-73: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 10 Ejemplo 3-74: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-fluorobifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-75: ácido (R)-3-cloro-3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 15 Ejemplo 3-76: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-fluorobifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-77: ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acrílico
- 20 Ejemplo 3-78: ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 25 Ejemplo 3-79: ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrílico
- Ejemplo 3-80: ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorobifenil-3-carboxílico
- 30 Ejemplo 3-81: ácido (R)-2'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)-3-metilbifenil-4-carboxílico
- Ejemplo 3-82: ácido (R)-3-(2'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-4-il)acrílico
- 35 Ejemplo 3-83: ácido (R)-3-(2'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-4-il)propiónico
- 40 Ejemplo 3-84: ácido (R)-3-(2'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-3-il)acrílico
- Ejemplo 3-85: ácido (R)-5-fluoro-2'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-3-carboxílico
- 45 Ejemplo 3-86: ácido (R)-3-(3'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-4-il)acrílico
- Ejemplo 3-87: ácido (R)-3-(3'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-4-il)propiónico
- 50 Ejemplo 3-88: ácido (R)-3-(3'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-3-il)acrílico
- 55 Ejemplo 3-89: ácido (R)-3-(4'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-4-il)acrílico
- Ejemplo 3-90: ácido (R)-3-(4'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-4-il)propiónico
- 60 Ejemplo 3-91: ácido (R)-3-(4'-((N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)metil)bifenil-3-il)acrílico

[Ejemplo 3-92 a 232]

La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo 3-1 con combinaciones mostradas en la tabla 4, excepto que se utilizaron SM2 y BA en lugar de Exp. 2-1 y ba13, respectivamente, para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó según el método de purificación descrito anteriormente para dar un compuesto diana.

[Tabla 4]

Exp.	SM2	BA	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
3-92	Exp. 2-5	ba56	B	1,32	551
3-93	Exp. 2-35	ba12	B	1,45	633
3-94	Exp. 2-38	ba12	B	1,29	595
3-95	Exp. 2-36	ba12	B	1,45	645
3-96	Exp. 2-40	ba12	B	1,37	571
3-97	Exp. 2-18	ba12	B	1,42	633
3-98	Exp. 2-26	ba12	B	1,42	633
3-99	Exp. 2-39	ba12	B	1,37	605
3-100	Exp. 2-28	ba12	B	1,43	649
3-101	Exp. 2-20	ba12	B	1,37	579
3-102	Exp. 2-16	ba12	B	1,37	593
3-103	Exp. 2-41	ba12	B	1,20	566
3-104	Exp. 2-23	ba12	B	1,37	599
3-105	Exp. 2-27	ba12	B	1,44	633
3-106	Exp. 2-24	ba12	B	1,43	599
3-107	Exp. 2-21	ba12	B	1,36	579
3-108	Exp. 2-29	ba12	B	1,48	601
3-109	Exp. 2-31	ba12	B	1,48	583
3-110	Exp. 2-30	ba12	B	1,34	571
3-111	Exp. 2-33	ba12	B	1,53	621
3-112	Exp. 2-32	ba12	B	1,73	621
3-113	Exp. 2-34	ba12	B	1,48	621
3-114	Exp. 2-25	ba12	B	1,54	587
3-115	Exp. 2-22	ba12	B	1,40	567
3-116	Exp. 2-17	ba12	B	1,43	581
3-117	Exp. 2-6	ba13	B	1,40	563
3-118	Exp. 2-35	ba2	B	1,43	605
3-119	Exp. 2-38	ba2	B	1,26	567
3-120	Exp. 2-6	ba2	B	1,32	537
3-121	Exp. 2-41	ba2	B	1,25	538
3-122	Exp. 2-40	ba2	B	1,35	543
3-123	Exp. 2-21	ba2	B	1,41	551
3-124	Exp. 2-26	ba2	B	1,41	605
3-125	Exp. 2-36	ba2	B	1,48	617
3-126	Exp. 2-18	ba2	B	1,47	605
3-127	Exp. 2-38	ba20	B	1,27	585
3-128	Exp. 2-35	ba20	B	1,48	623
3-129	Exp. 2-5	ba22	B	1,34	581
3-130	Exp. 2-5	ba26	B	1,25	543
3-131	Exp. 2-38	ba29	B	1,26	581
3-132	Exp. 2-40	ba30	B	1,34	557
3-133	Exp. 2-35	ba29	B	1,45	619
3-134	Exp. 2-6	ba29	B	1,32	551
3-135	Exp. 2-21	ba29	B	1,37	565
3-136	Exp. 2-36	ba29	B	1,44	631
3-137	Exp. 2-26	ba29	B	1,51	619
3-138	Exp. 2-41	ba29	B	1,29	552
3-139	Exp. 2-40	ba29	B	1,39	557
3-140	Exp. 2-18	ba29	B	1,47	619
3-141	Exp. 2-27	ba29	B	1,35	619
3-142	Exp. 2-24	ba29	B	1,30	585
3-143	Exp. 2-39	ba29	B	1,41	591

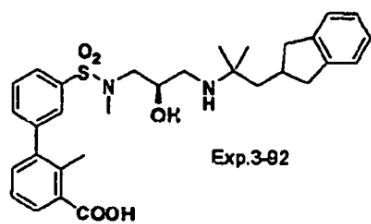
ES 2 390 645 T3

Exp.	SM2	BA	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
3-144	Exp. 2-28	ba29	B	1,39	635
3-145	Exp. 2-20	ba29	B	1,32	565
3-146	Exp. 2-23	ba29	B	1,33	585
3-147	Exp. 2-16	ba29	B	1,42	579
3-148	Exp. 2-31	ba29	B	1,43	569
3-149	Exp. 2-29	ba29	B	1,43	587
3-150	Exp. 2-35	ba3	B	1,42	605
3-151	Exp. 2-38	ba3	B	1,23	567
3-152	Exp. 2-6	ba3	B	1,33	537
3-153	Exp. 2-38	ba30	B	1,35	581
3-154	Exp. 2-35	ba30	B	1,45	619
3-155	Exp. 2-41	ba30	B	1,29	552
3-156	Exp. 2-6	ba30	B	1,32	551
3-157	Exp. 2-35	ba33	B	1,48	661
3-158	Exp. 2-38	ba33	B	1,32	623
3-159	Exp. 2-35	ba36	B	1,51	649
3-160	Exp. 2-38	ba38	B	1,35	611
3-161	Exp. 2-6	ba38	B	1,38	581
3-162	Exp. 2-35	ba43	B	1,51	645
3-163	Exp. 2-35	ba46	B	1,48	633
3-164	Exp. 2-38	ba46	B	1,29	595
3-165	Exp. 2-6	ba46	B	1,40	565
3-166	Exp. 2-26	ba46	B	1,45	633
3-167	Exp. 2-36	ba46	B	1,48	645
3-168	Exp. 2-40	ba46	B	1,32	571
3-169	Exp. 2-18	ba46	B	1,48	633
3-170	Exp. 2-39	ba46	B	1,39	605
3-171	Exp. 2-28	ba46	B	1,48	649
3-172	Exp. 2-20	ba46	B	1,38	579
3-173	Exp. 2-23	ba46	B	1,39	599
3-174	Exp. 2-27	ba46	B	1,37	633
3-175	Exp. 2-16	ba46	B	1,36	593
3-176	Exp. 2-24	ba46	B	1,35	599
3-177	Exp. 2-41	ba46	B	1,23	566
3-178	Exp. 2-21	ba46	B	1,38	579
3-179	Exp. 2-31	ba46	B	1,40	583
3-180	Exp. 2-29	ba46	B	1,43	601
3-181	Exp. 2-30	ba46	B	1,29	571
3-182	Exp. 2-33	ba46	B	1,51	621
3-183	Exp. 2-34	ba46	B	1,45	621
3-184	Exp. 2-32	ba46	B	1,79	621
3-185	Exp. 2-25	ba46	B	1,54	587
3-186	Exp. 2-22	ba46	B	1,45	567
3-187	Exp. 2-17	ba46	B	1,50	581
3-188	Exp. 2-30	ba47	B	1,42	571
3-189	Exp. 2-29	ba47	B	1,48	1.42
3-190	Exp. 2-25	ba47	B	1,67	587
3-191	Exp. 2-22	ba47	B	1,59	567
3-192	Exp. 2-17	ba47	B	1,65	581
3-193	Exp. 2-35	ba48	B	1,42	623
3-194	Exp. 2-38	ba48	B	1,26	585
3-195	Exp. 2-6	ba48	B	1,32	555
3-196	Exp. 2-43	ba46	B	1,46	579
3-197	Exp. 2-35	ba5	B	1,45	619
3-198	Exp. 2-38	ba5	B	1,26	581
3-199	Exp. 2-43	ba29	B	1,39	565
3-200	Exp. 2-38	ba51	B	1,26	585
3-201	Exp. 2-5	ba52	B	1,35	555
3-202	Exp. 2-5	ba53	B	1,34	571
3-203	Exp. 2-5	ba54	B	1,26	552
3-204	Exp. 2-5	ba55	B	1,32	551

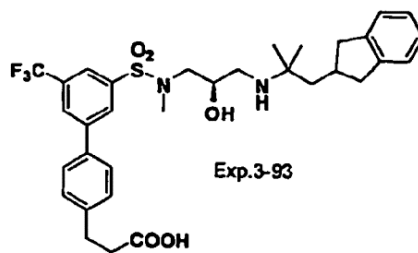
ES 2 390 645 T3

Exp.	SM2	BA	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
3-205	Exp. 2-35	ba8	B	1,43	639
3-206	Exp. 2-38	ba8	B	1,26	601
3-207	Exp. 2-41	ba8	B	1,24	572
3-208	Exp. 2-6	ba8	B	1,36	571
3-209	Exp. 2-40	ba8	B	1,36	577
3-210	Exp. 2-36	ba8	B	1,44	651
3-211	Exp. 2-21	ba8	B	1,44	585
3-212	Exp. 2-18	ba8	B	1,46	641
3-213	Exp. 2-26	ba8	B	1,47	639
3-214	Exp. 2-5	ba57	B	1,32	569
3-215	Exp. 2-5	ba58	B	1,31	569
3-216	Exp. 2-5	ba59	B	1,29	581
3-217	Exp. 2-5	ba60	B	1,42	579
3-218	Exp. 2-5	ba61	B	1,31	596
3-219	Exp. 2-5	ba62	B	1,37	569
3-220	Exp. 2-5	ba63	B	1,32	551
3-221	Exp. 2-5	ba64	B	1,32	566
3-222	Exp. 2-5	ba49	B	1,18	538
3-223	Exp. 2-5	ba66	B	1,37	601
3-224	Exp. 2-5	ba67	B	1,40	600
3-225	Exp. 2-5	ba68	B	1,39	569
3-226	Exp. 2-5	ba69	B	1,36	571
3-227	Exp. 2-5	ba70	B	1,32	567
3-228	Exp. 2-5	ba71	B	1,43	605
3-229	Exp. 2-27	ba49	B	1,35	606
3-230	Exp. 2-24	ba49	B	1,26	572
3-231	Exp. 2-27	ba50	A	3,08	606
3-232	Exp. 2-43	ba12	B	1,43	579

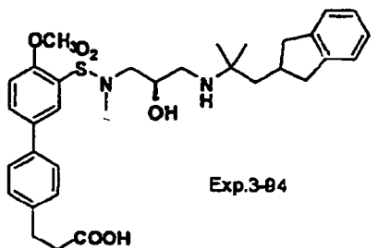
A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 3-92 a 3-232 (Exp. 3-92 a Exp. 3-232).



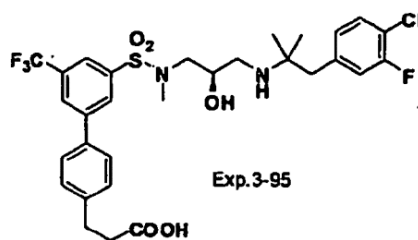
Exp.3-92



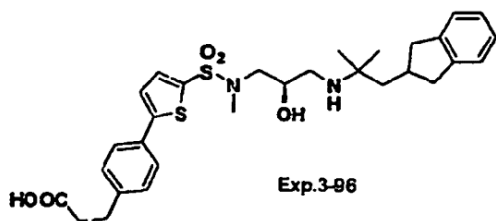
Exp.3-93



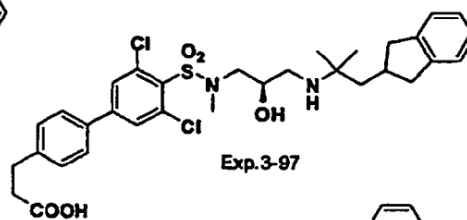
Exp.3-84



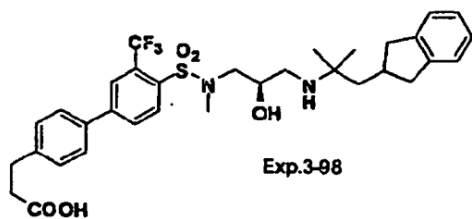
Exp. 3-95



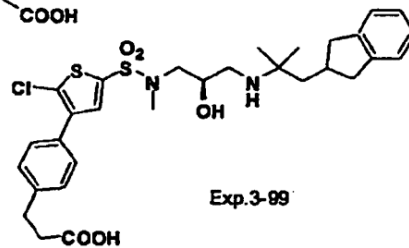
Exp.3-96



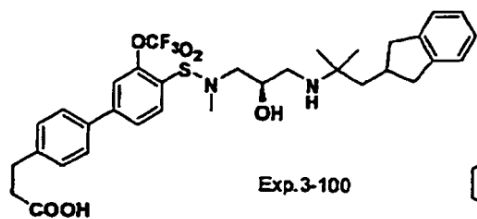
Exp.3-97



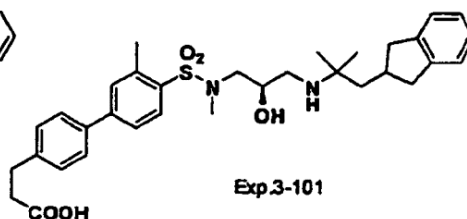
Exp.3-98



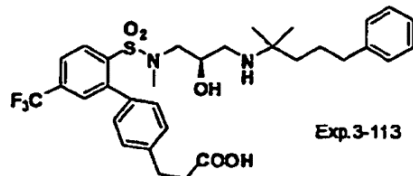
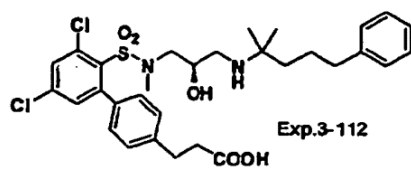
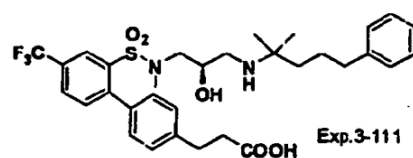
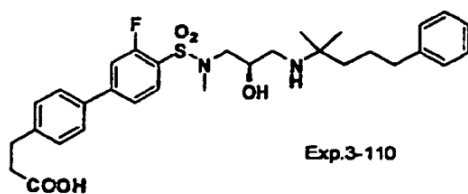
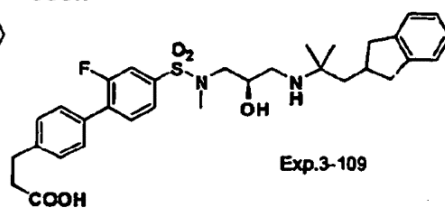
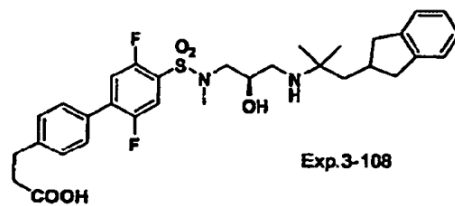
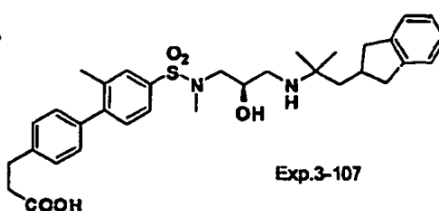
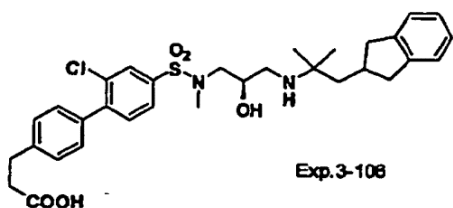
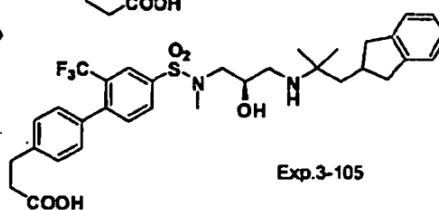
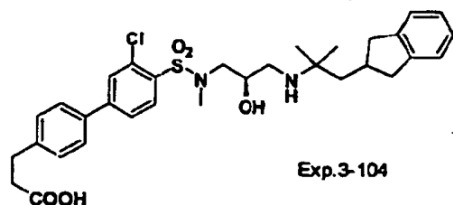
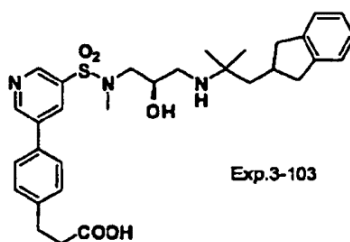
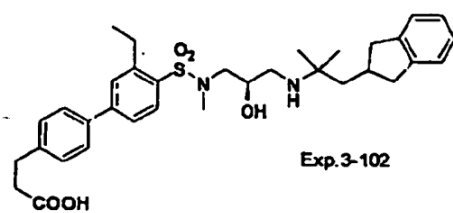
Exp.3-99

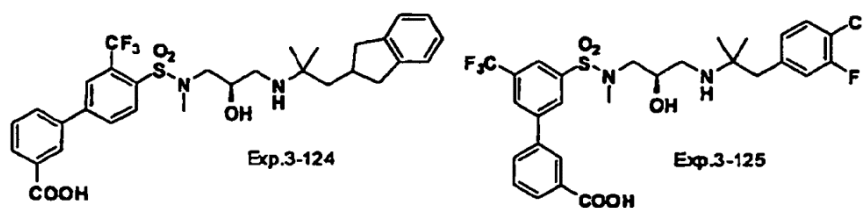
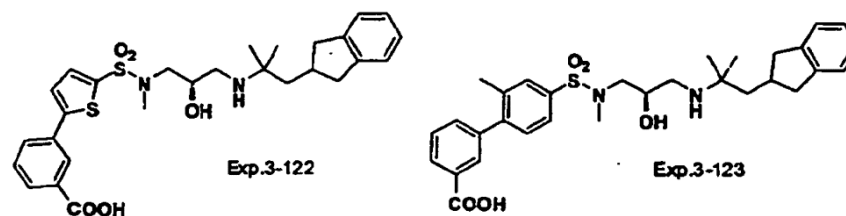
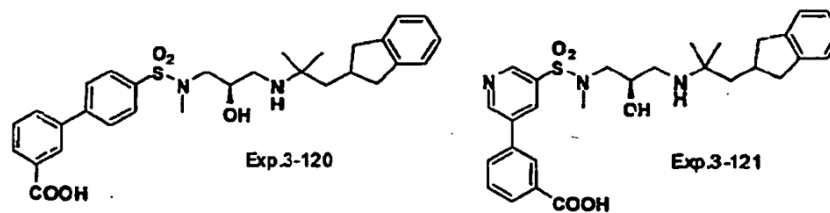
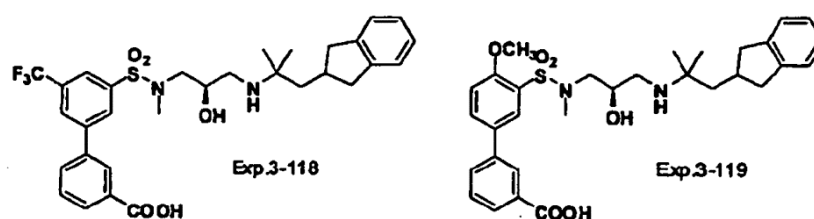
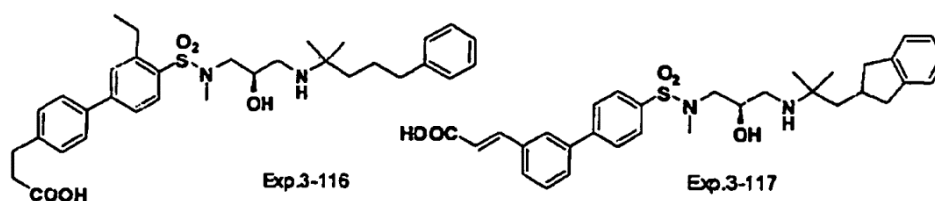
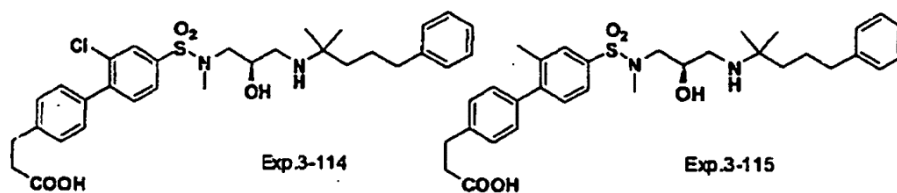


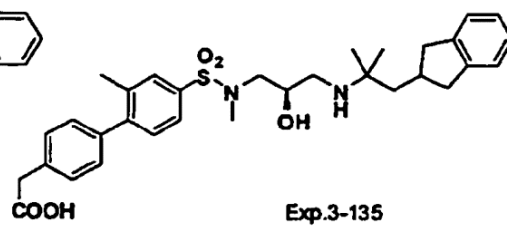
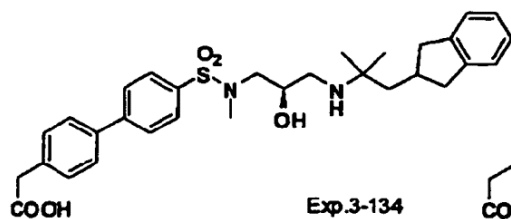
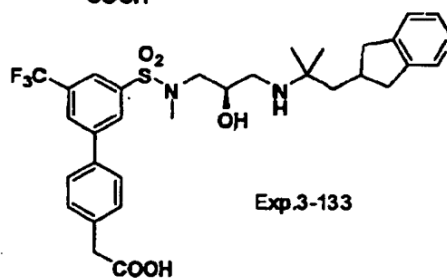
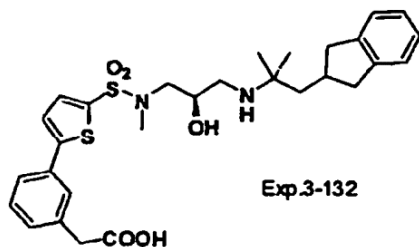
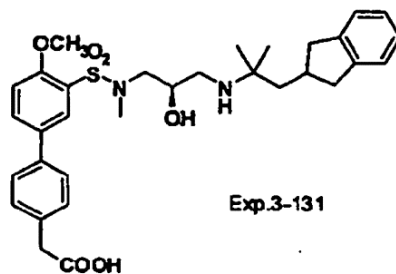
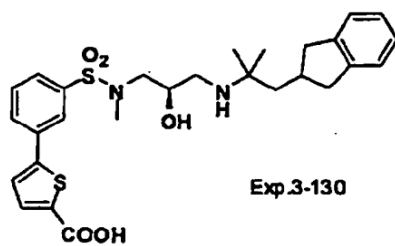
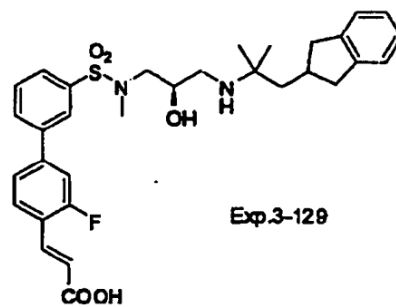
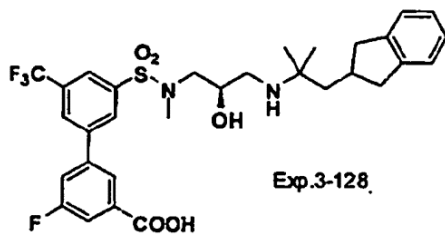
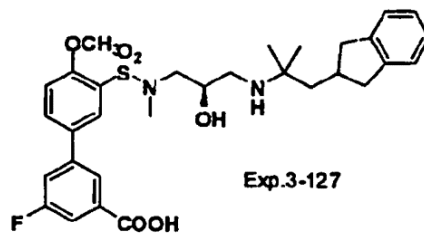
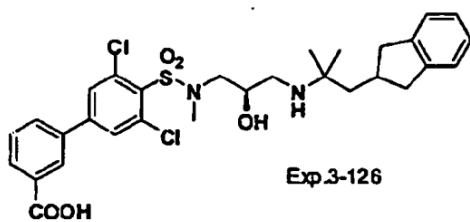
Exp.3-100

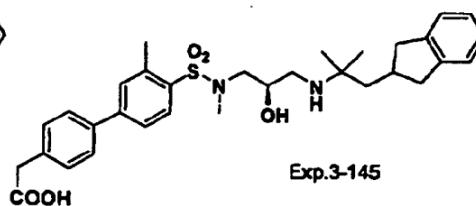
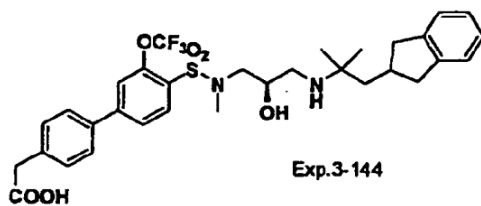
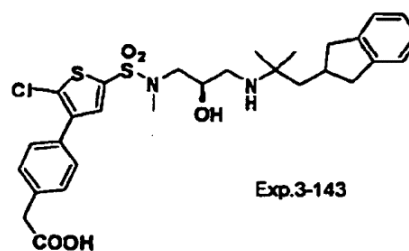
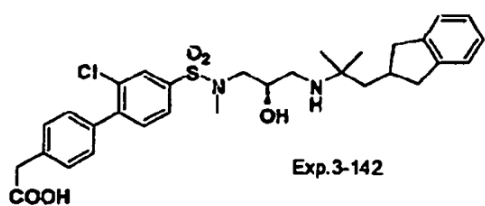
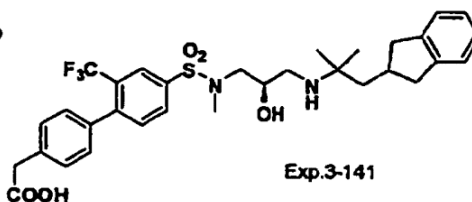
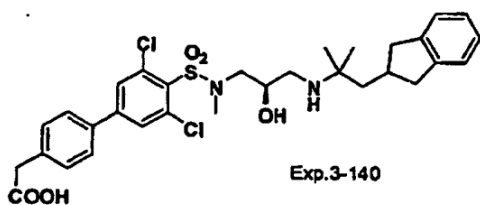
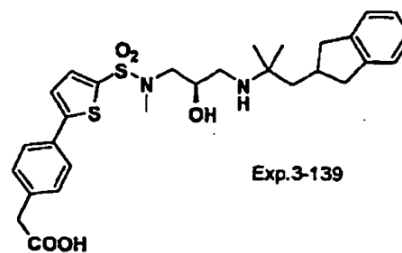
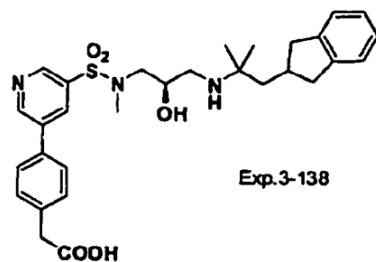
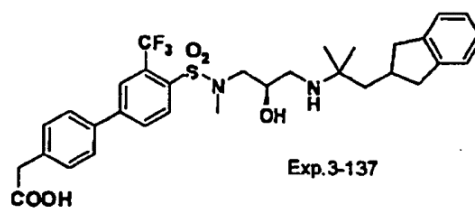
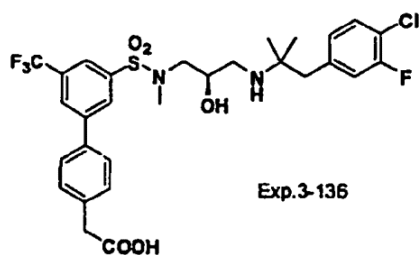


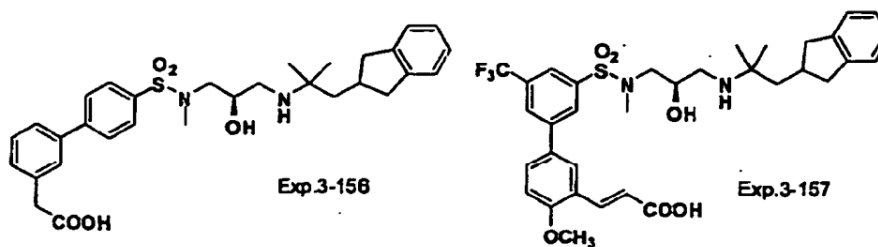
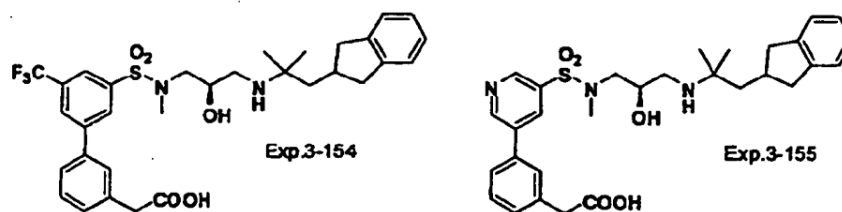
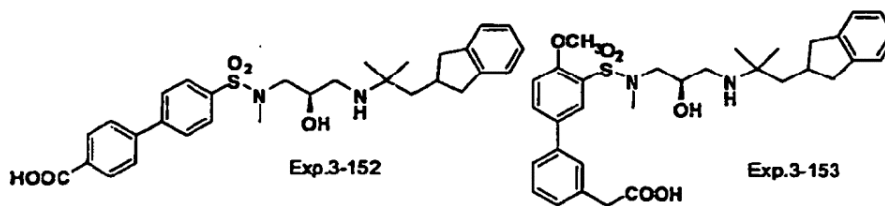
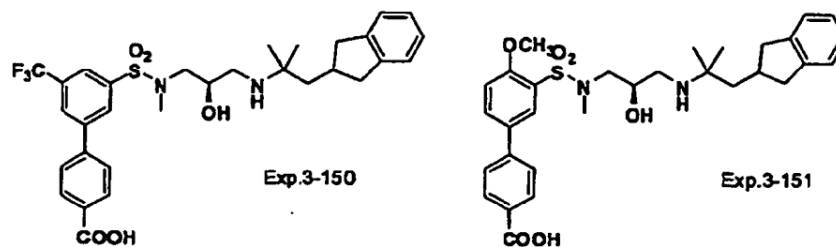
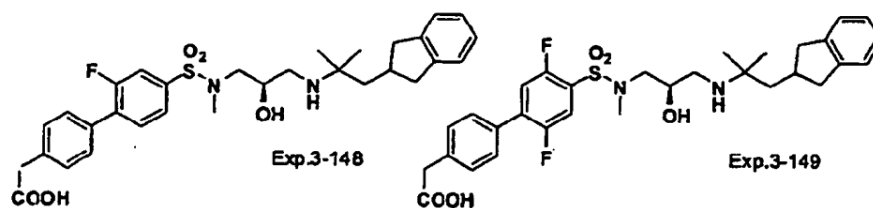
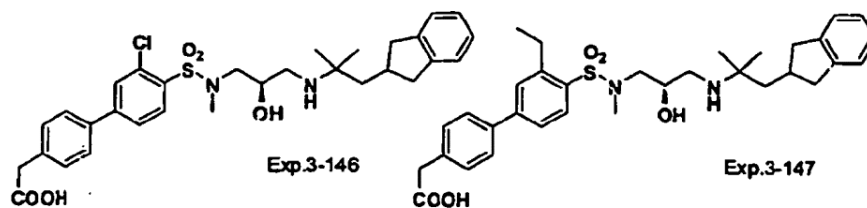
Exp 3-101

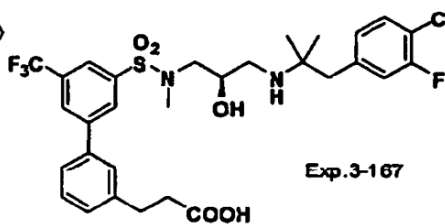
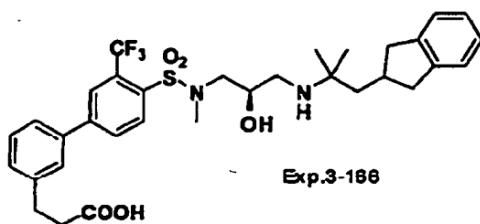
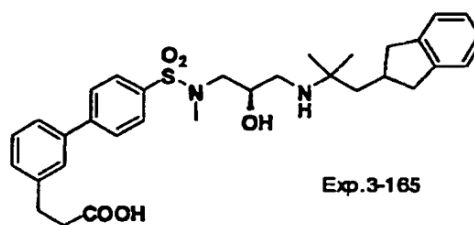
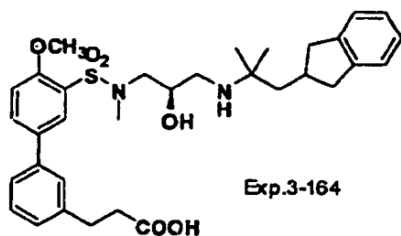
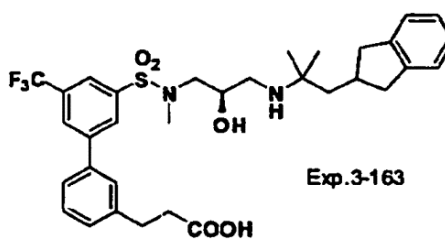
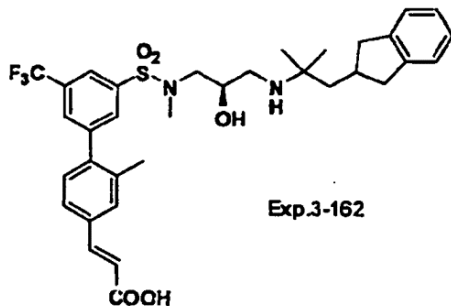
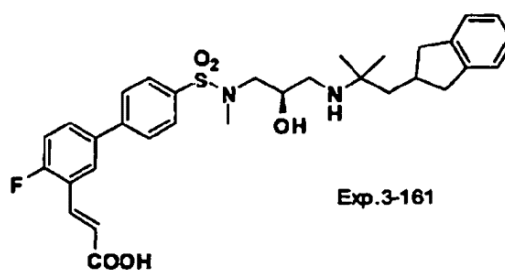
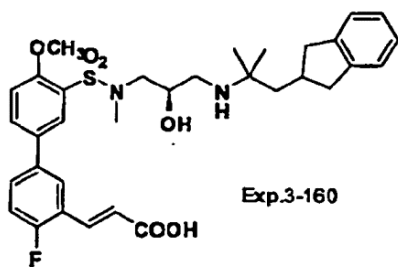
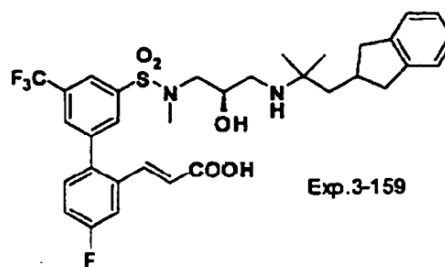
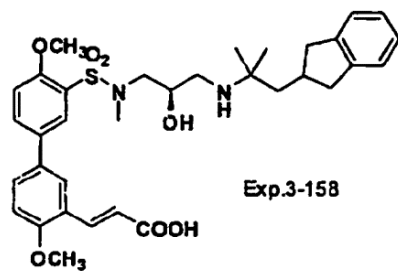


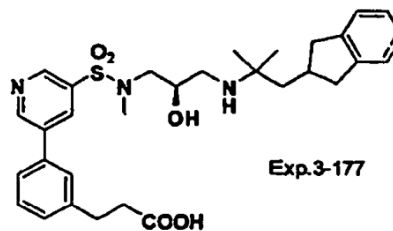
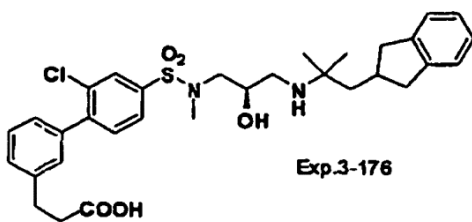
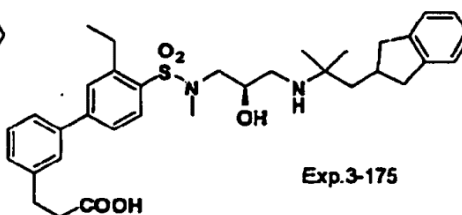
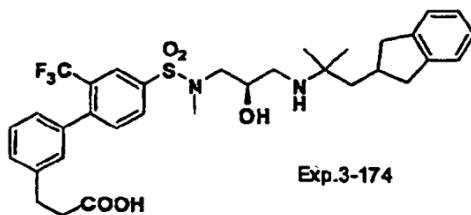
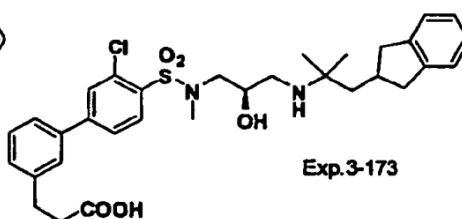
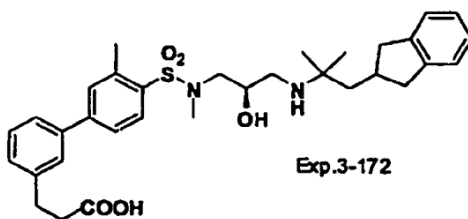
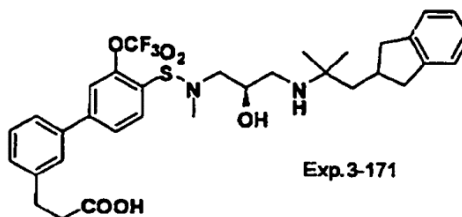
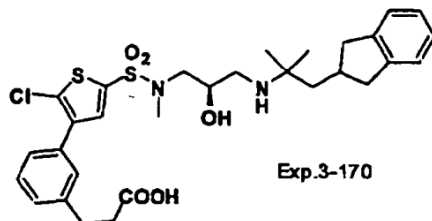
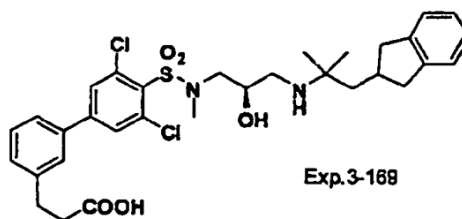
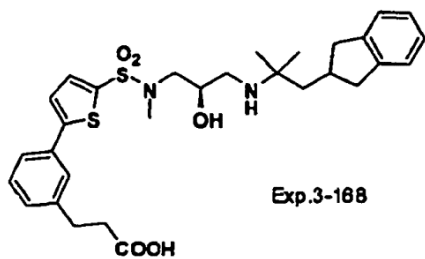


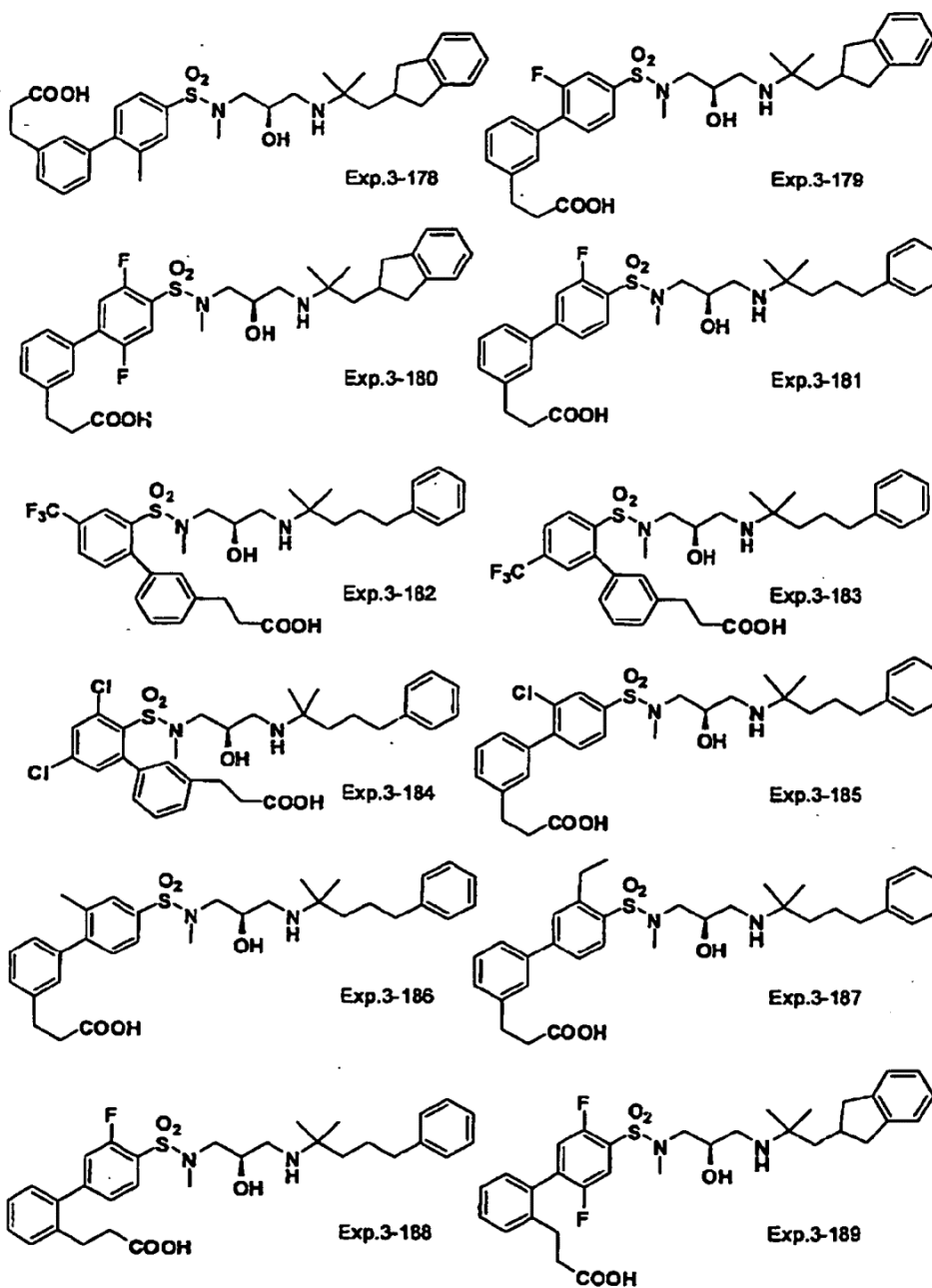


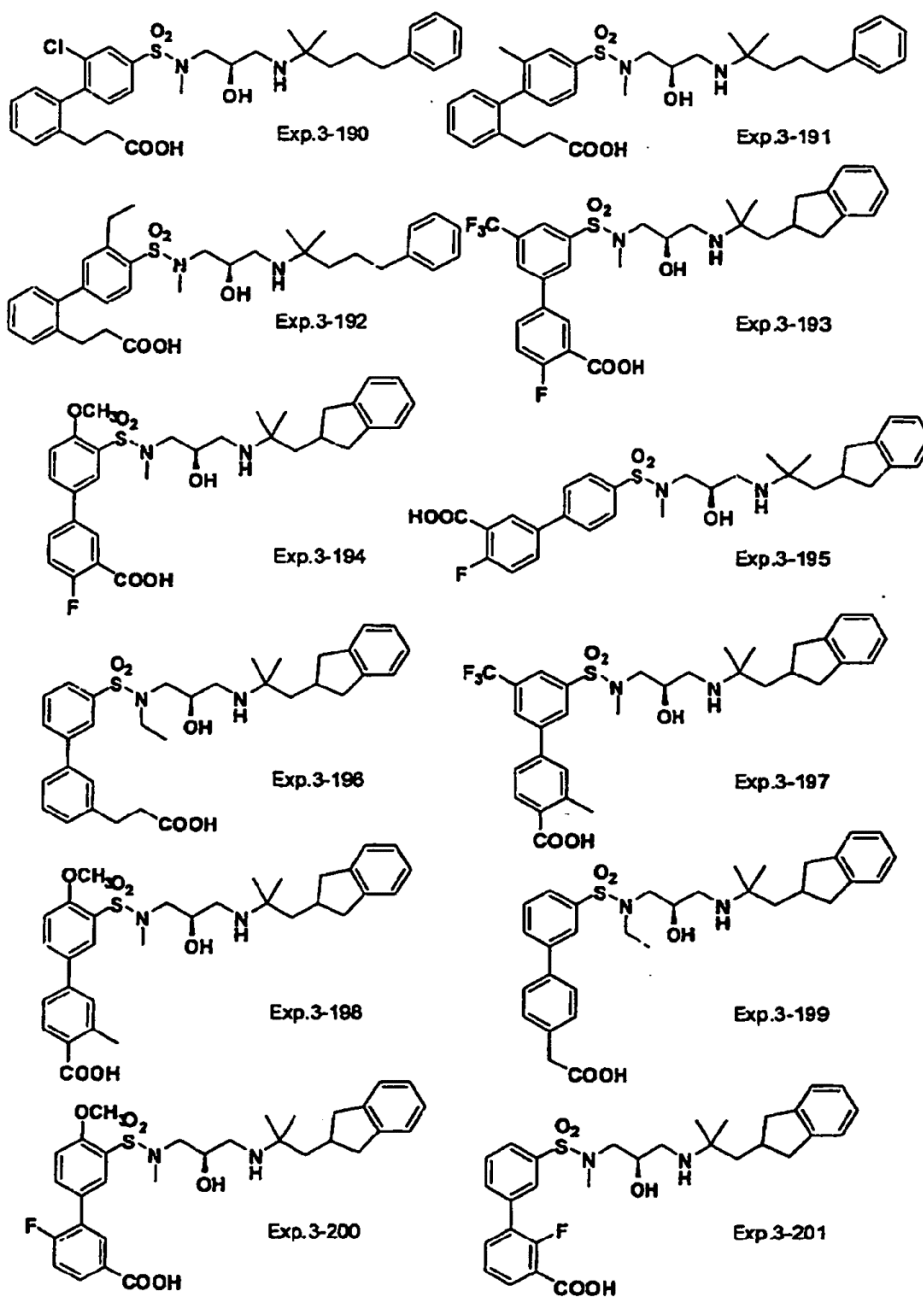


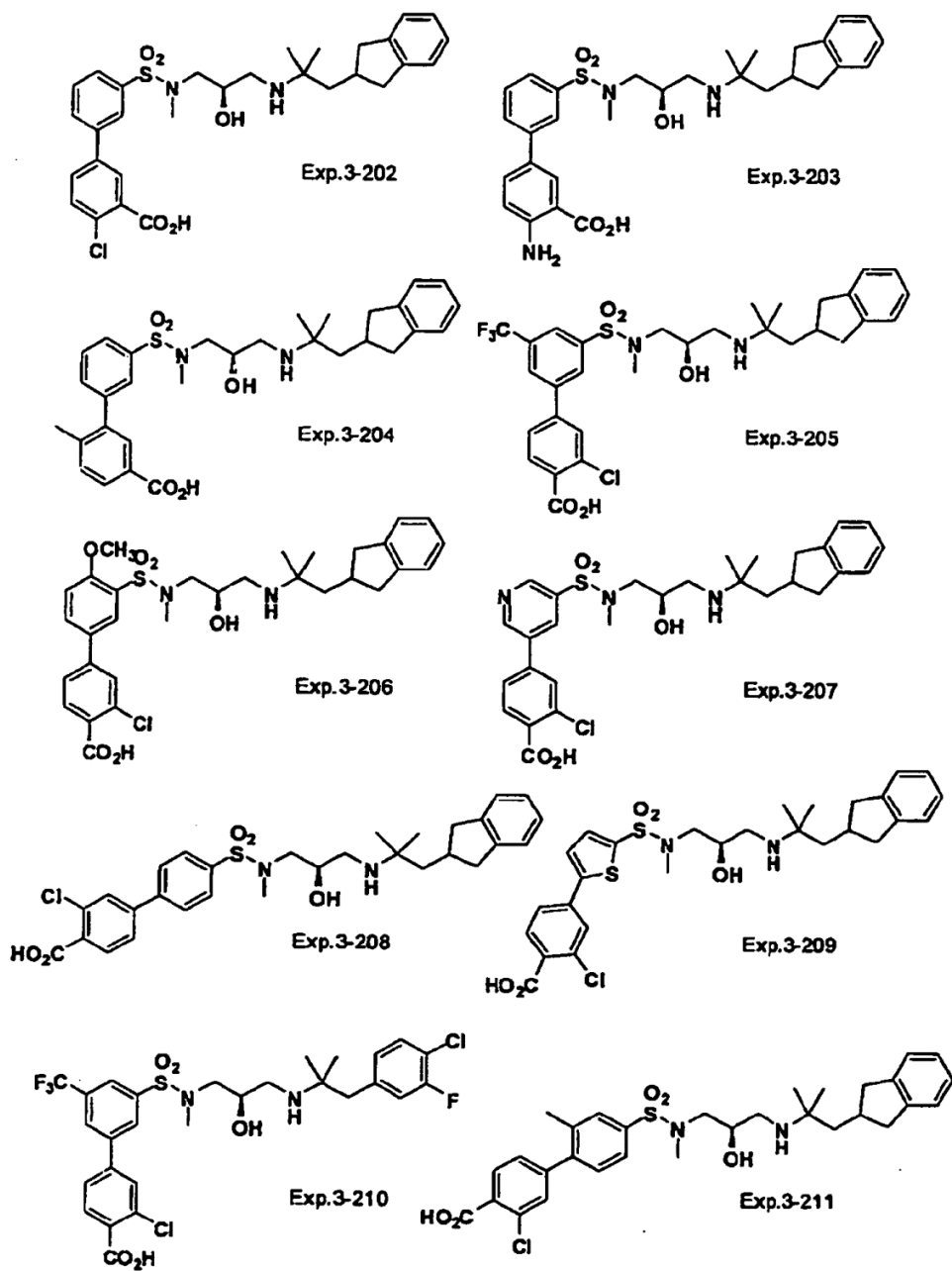


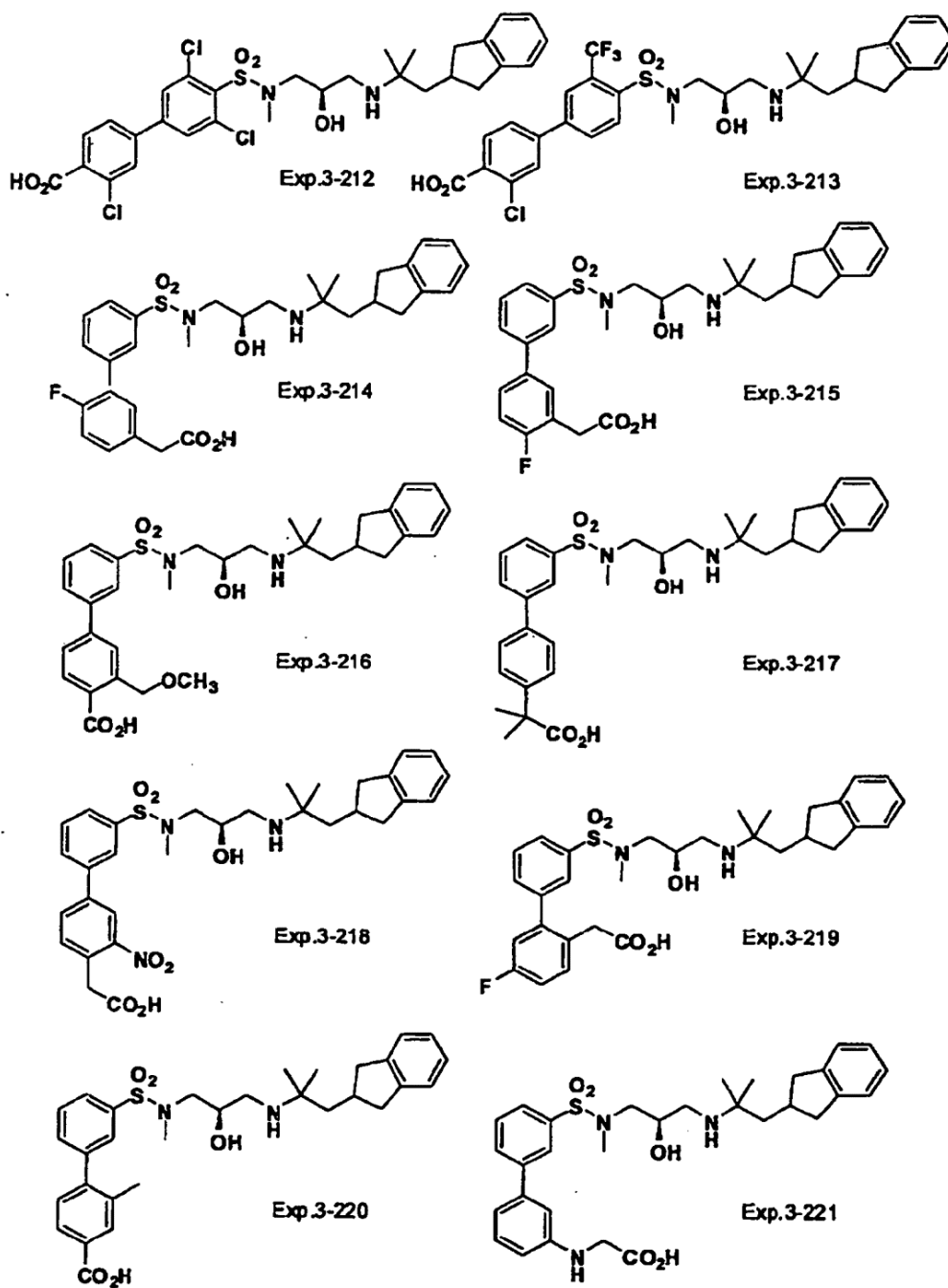


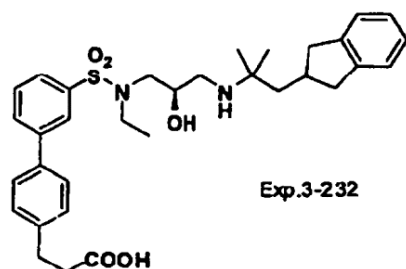
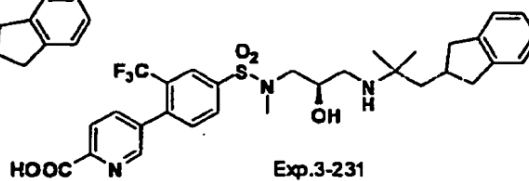
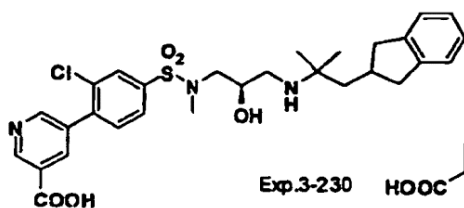
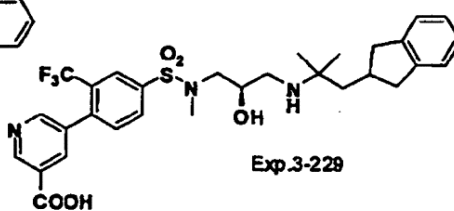
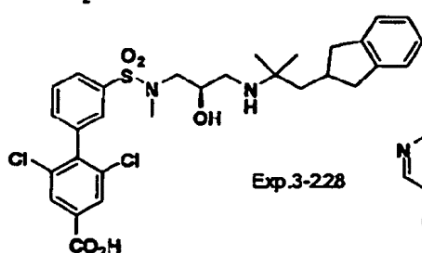
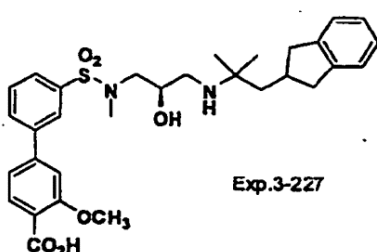
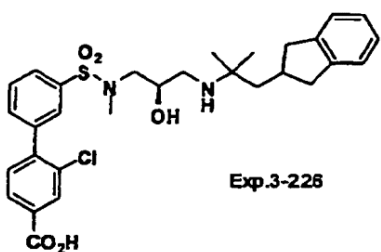
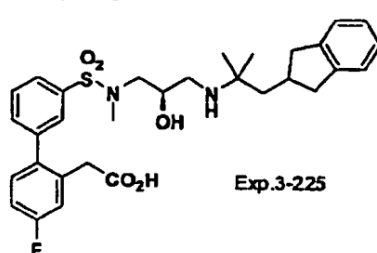
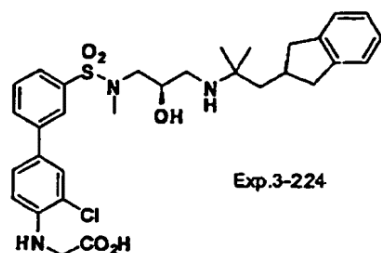
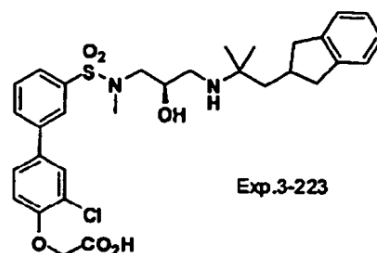
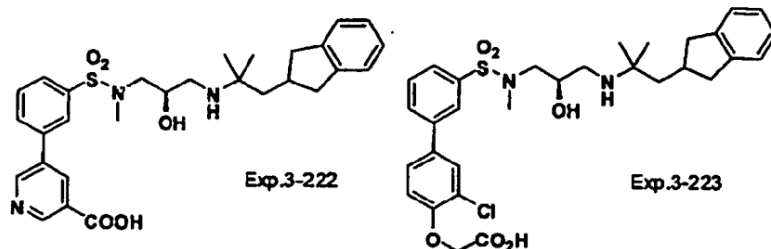












[Ejemplo 3-92] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-metilbifenil-3-carboxílico

5

[Ejemplo 3-93] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico

[Ejemplo 3-94] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4'-metoxibifenil-4-il)propiónico

10

- [Ejemplo 3-95] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- 5 [Ejemplo 3-96] ácido (R)-3-(4-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-2-il)fenil)propiónico
- [Ejemplo 3-97] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 10 [Ejemplo 3-98] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 3-99] ácido (R)-3-(4-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)fenil)propiónico
- 15 [Ejemplo 3-100] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 3-101] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-metilbifenil-4-il)propiónico
- 20 [Ejemplo 3-102] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etilbifenil-4-il)propiónico
- 25 [Ejemplo 3-103] ácido (R)-3-(4-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)fenil)propiónico
- [Ejemplo 3-104] ácido (R)-3-(3'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 30 [Ejemplo 3-105] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 3-106] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 35 [Ejemplo 3-107] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-4-il)propiónico
- 40 [Ejemplo 3-108] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2',5'-difluorobifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 3-109] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-fluorobifenil-4-il)propiónico
- 45 [Ejemplo 3-110] ácido (R)-3-(3'-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 3-111] ácido (R)-3-(2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- 50 [Ejemplo 3-112] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 55 [Ejemplo 3-113] ácido (R)-3-(2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 3-114] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 60 [Ejemplo 3-115] ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 3-116] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 65

- [Ejemplo 3-117] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acrílico
- 5 [Ejemplo 3-118] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-carboxílico
- [Ejemplo 3-119] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4'-metoxibifenil-3-carboxílico
- 10 [Ejemplo 3-120] ácido (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- [Ejemplo 3-121] ácido (R)-3-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)benzoico
- 15 [Ejemplo 3-122] ácido (R)-3-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-2-il)benzoico
- [Ejemplo 3-123] ácido (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-3-carboxílico
- 20 [Ejemplo 3-124] ácido (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometil)bifenil-3-carboxílico
- 25 [Ejemplo 3-125] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-carboxílico
- [Ejemplo 3-126] ácido (R)-3',5'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- 30 [Ejemplo 3-127] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluoro-4'-metoxibifenil-3-carboxílico
- [Ejemplo 3-128] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-3-carboxílico
- 35 [Ejemplo 3-129] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-fluorobifenil-4-il)acrílico
- 40 [Ejemplo 3-130] ácido (R)-5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)tiofen-2-carboxílico
- [Ejemplo 3-131] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4'-metoxibifenil-4-il)acético
- 45 [Ejemplo 3-132] ácido (R)-2-(3-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-2-il)fenil)acético
- [Ejemplo 3-133] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)acético
- 50 [Ejemplo 3-134] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
- 55 [Ejemplo 3-135] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-4-il)acético
- [Ejemplo 3-136] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)acético
- 60 [Ejemplo 3-137] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il)acético
- [Ejemplo 3-138] ácido (R)-2-(4-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)fenil)acético
- 65

- [Ejemplo 3-139] ácido (R)-2-(4-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-2-il)fenil)acético
- 5 [Ejemplo 3-140] ácido (R)-2-(3',5'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
- [Ejemplo 3-141] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)acético
- 10 [Ejemplo 3-142] ácido (R)-2-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
- [Ejemplo 3-143] ácido (R)-2-(4-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)fenil)acético
- 15 [Ejemplo 3-144] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)acético
- [Ejemplo 3-145] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-metilbifenil-4-il)acético
- 20 [Ejemplo 3-146] ácido (R)-2-(3'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
- 25 [Ejemplo 3-147] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etilbifenil-4-il)acético
- [Ejemplo 3-148] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-2'-fluorobifenil-4-il)acético
- 30 [Ejemplo 3-149] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-2',5'-difluorobifenil-4-il)acético
- [Ejemplo 3-150] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
- 35 [Ejemplo 3-151] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
- 40 [Ejemplo 3-152] ácido (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- [Ejemplo 3-153] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4'-metoxibifenil-3-il)acético
- 45 [Ejemplo 3-154] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)acético
- [Ejemplo 3-155] ácido (R)-2-(3-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)fenil)acético
- 50 [Ejemplo 3-156] ácido (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)acético
- 55 [Ejemplo 3-157] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4-metoxi-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)acrílico
- [Ejemplo 3-158] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4,4'-dimetoxibifenil-3-il)acrílico
- 60 [Ejemplo 3-159] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-2-il)acrílico
- [Ejemplo 3-160] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-4'-metoxibifenil-3-il)acrílico
- 65

- [Ejemplo 3-161] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluorobifenil-3-il)acrílico
- 5 [Ejemplo 3-162] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)acrílico
- [Ejemplo 3-163] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- 10 [Ejemplo 3-164] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4'-metoxibifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-165] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- 15 [Ejemplo 3-166] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-167] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- 20 [Ejemplo 3-168] ácido (R)-3-(3-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-2-il)fenil)propiónico
- 25 [Ejemplo 3-169] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-170] ácido (R)-3-(3-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)fenil)propiónico
- 30 [Ejemplo 3-171] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-172] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-metilbifenil-3-il)propiónico
- 35 [Ejemplo 3-173] ácido (R)-3-(3'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- 40 [Ejemplo 3-174] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-175] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etilbifenil-3-il)propiónico
- 45 [Ejemplo 3-176] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-177] ácido (R)-3-(3-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)fenil)propiónico
- 50 [Ejemplo 3-178] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-3-il)propiónico
- 55 [Ejemplo 3-179] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-fluorobifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-180] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2',5'-difluorobifenil-3-il)propiónico
- 60 [Ejemplo 3-181] ácido (R)-3-(3'-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-182] ácido (R)-3-(2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- 65

- [Ejemplo 3-183] ácido (R)-3-(2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- 5 [Ejemplo 3-184] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-2'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-185] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- 10 [Ejemplo 3-186] ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-187] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- 15 [Ejemplo 3-188] ácido (R)-3-(3'-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 3-189] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2',5'-difluorobifenil-2-il)propiónico
- 20 [Ejemplo 3-190] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- 25 [Ejemplo 3-191] ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 3-192] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- 30 [Ejemplo 3-193] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-3-carboxílico
- 35 [Ejemplo 3-194] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-4'-metoxibifenil-3-carboxílico
- [Ejemplo 3-195] ácido (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluorobifenil-3-carboxílico
- 40 [Ejemplo 3-196] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 3-197] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
- 45 [Ejemplo 3-198] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4'-metoxi-3-metilbifenil-4-carboxílico
- [Ejemplo 3-199] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
- 50 [Ejemplo 3-200] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-6-fluoro-4'-metoxibifenil-3-carboxílico
- 55 [Ejemplo 3-201] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-fluorobifenil-3-carboxílico
- [Ejemplo 3-202] ácido (R)-4-cloro-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- 60 [Ejemplo 3-203] ácido (R)-4-amino-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
- [Ejemplo 3-204] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-6-metilbifenil-3-carboxílico
- 65

- [Ejemplo 3-205] ácido (R)-3-cloro-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
- 5 [Ejemplo 3-206] ácido (R)-3-cloro-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
- [Ejemplo 3-207] ácido (R)-2-cloro-4-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)benzoico
- 10 [Ejemplo 3-208] ácido (R)-3-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- [Ejemplo 3-209] ácido (R)-2-cloro-4-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-2-il)benzoico
- 15 [Ejemplo 3-210] ácido (R)-3-cloro-3'-(N-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
- 20 [Ejemplo 3-211] ácido (R)-3-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico
- [Ejemplo 3-212] ácido (R)-3,3',5'-triclono-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 25 [Ejemplo 3-213] ácido (R)-3-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
- [Ejemplo 3-214] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-6-fluorobifenil-3-il)acético
- 30 [Ejemplo 3-215] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluorobifenil-3-il)acético
- [Ejemplo 3-216] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico
- 35 [Ejemplo 3-217] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)-2-metilpropiónico
- 40 [Ejemplo 3-218] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-nitrobifenil-4-il)acético
- [Ejemplo 3-219] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorobifenil-2-il)acético
- 45 [Ejemplo 3-220] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-metilbifenil-4-carboxílico
- [Ejemplo 3-221] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-ilamino)acético
- 50 [Ejemplo 3-222] ácido (R)-5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)nicotínico
- 55 [Ejemplo 3-223] ácido (R)-2-(3-cloro-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-iloxi)acético
- [Ejemplo 3-224] ácido (R)-2-(3-cloro-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-ilamino)acético
- 60 [Ejemplo 3-225] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluorobifenil-2-il)acético
- [Ejemplo 3-226] ácido (R)-2-cloro-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico
- 65

[Ejemplo 3-227] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-metoxibifenil-4-carboxílico

5 [Ejemplo 3-228] ácido (R)-2,6-dicloro-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-carboxílico

[Ejemplo 3-229] ácido (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)nicotínico

10 [Ejemplo 3-230] ácido (R)-5-(2-cloro-4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)nicotínico

15 [Ejemplo 3-231] ácido (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

[Ejemplo 3-232] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico

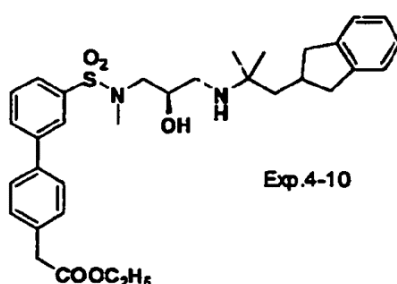
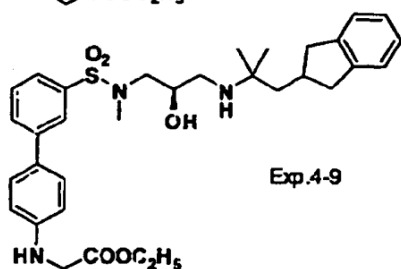
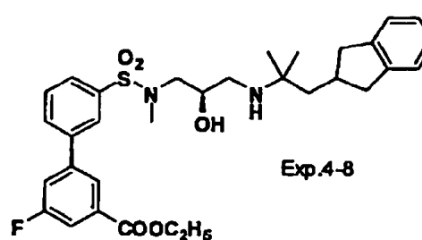
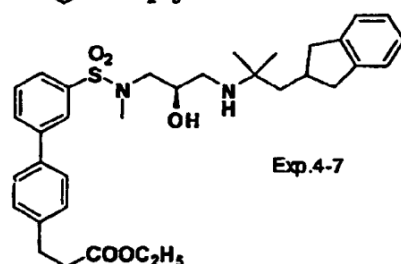
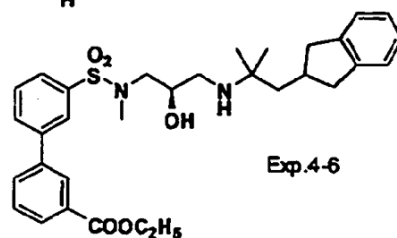
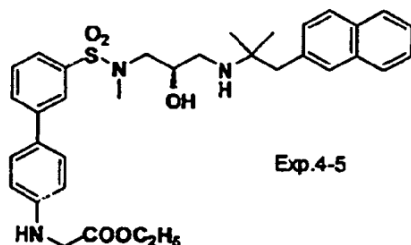
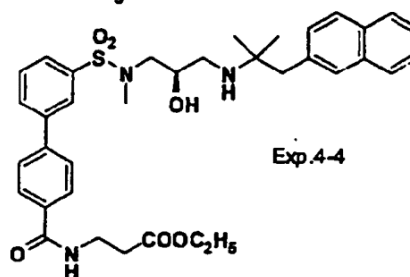
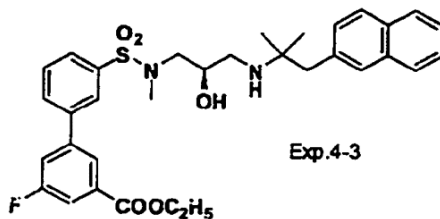
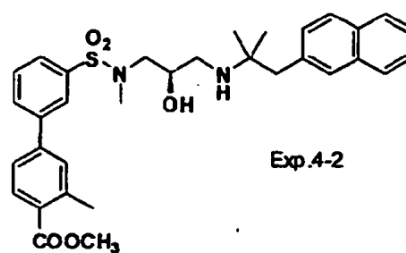
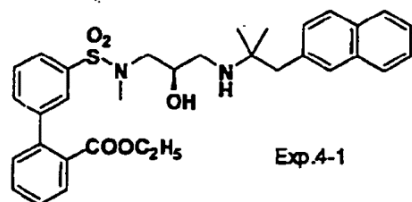
20 [Ejemplo 4-1 a 10]

Utilizando SM2 en lugar de Exp. 2-1 y utilizando BA en lugar de ba13, la reacción se llevó a cabo en la combinación descrita en la tabla 5, según la etapa A del ejemplo 3-1, para obtener productos en bruto, que se purificaron mediante el método de purificación descrito anteriormente para obtener los compuestos diana.

25 [Tabla 5]

Exp.	SM2	BA	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
4-1	Exp.2-2	ba1	A	3,6	575
4-2	Exp. 2-2	ba5	A	3,74	575
4-3	Exp.2-2	ba20	B	2,14	593
4-4	Exp. 2-2	ba27	B	1,31	646
4-5	Exp. 2-2	ba28	B	1,43	604
4-6	Exp. 2-5	ba2	B	1,61	565
4-7	Exp. 2-5	ba12	B	1,65	593
4-8	Exp. 2-5	ba20	B	2,14	583
4-9	Exp. 2-5	ba28	B	1,27	594
4-10	Exp.2-5	ba29	B	1,54	579

30 Además, las estructuras de los compuestos del Ejemplo 4-1 al Ejemplo 4-10 (Exp. 4-1 a Exp. 4-10) se muestran a continuación.



Ejemplo 4-1: (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-carboxilato de etilo

Ejemplo 4-2: (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-3-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

Ejemplo 4-3: (R)-5-fluoro-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxilato de etilo

Ejemplo 4-4: (R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-ilcarboxamida)propionato de etilo

Ejemplo 4-5: (R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-ilamino)acetato de etilo

Ejemplo 4-6: (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxilato de etilo

5 Ejemplo 4-7: (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propionato de etilo

Ejemplo 4-8: (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorobifenil-3-carboxilato de etilo

10 Ejemplo 4-9: (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-ilamino)acetato de etilo

15 Ejemplo 4-10: (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acetato de etilo

[Ejemplo 5-1]

20 Ácido (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)fenil)propiónico

(Etapa A) Síntesis de (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)fenil)acrilato de metilo

25 Un compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 3-1 etapa A, excepto que se utilizaron Exp. 2-41 y ba21 en lugar de Exp. 2-1 y ba13, respectivamente.

(Etapa B) Síntesis de (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)fenil)propionato de metilo

30 El compuesto obtenido a partir de la etapa A se disolvió en metanol y se le añadió polvo de carbón con paladio al 10% y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de la filtración de la solución de reacción, el residuo se concentró para obtener el compuesto diana.

35 (Etapa C) Síntesis de ácido (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)piridin-3-il)fenil)propiónico

La reacción se llevó a cabo según el ejemplo 3-1 etapa B para obtener un producto en bruto que, a continuación, se purificó según el método de purificación descrito anteriormente para obtener un compuesto diana.

40 [Ejemplo 5-2 a 85]

Los compuestos diana se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 5-1 etapa A a C con combinaciones mostradas en la tabla 6, excepto que se utilizaron SM2 y BA en lugar de Exp. 2-41 y ba21, respectivamente.

45 [Tabla 6]

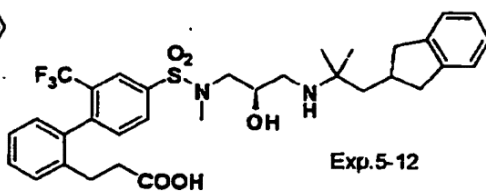
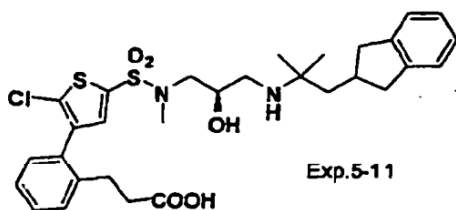
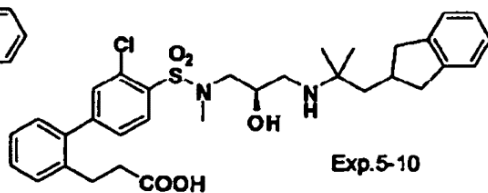
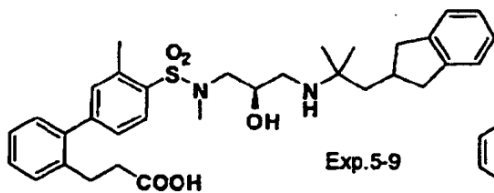
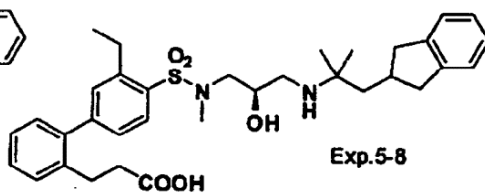
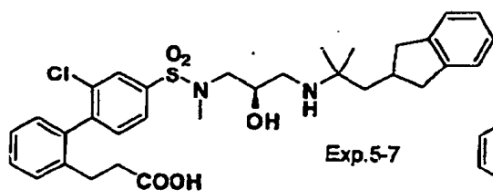
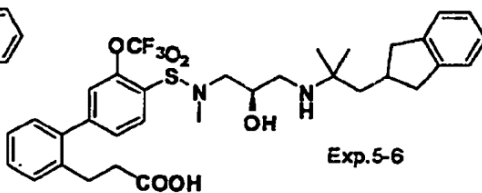
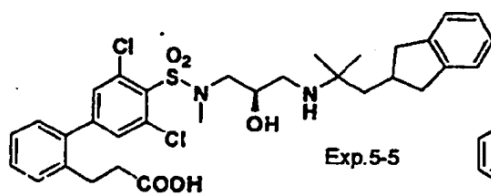
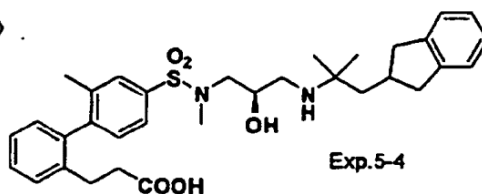
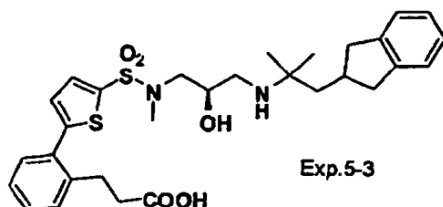
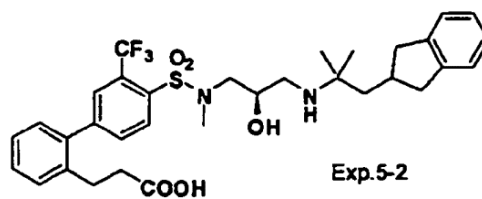
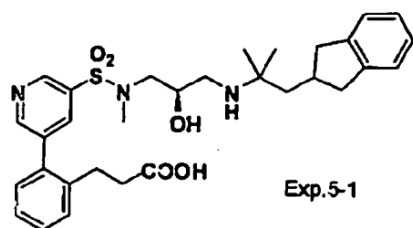
Exp.	SM2	BA	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
5-1	Exp. 2-41	ba21	B	1,29	566
5-2	Exp. 2-26	ba21	B	1,46	633
5-3	Exp. 2-40	ba21	B	1,39	571
5-4	Exp. 2-21	ba21	B	1,46	579
5-5	Exp. 2-18	ba21	B	1,48	633
5-6	Exp. 2-28	ba21	B	1,53	649
5-7	Exp. 2-24	ba21	B	1,50	599
5-8	Exp. 2-16	ba21	B	1,50	593
5-9	Exp. 2-20	ba21	B	1,48	579
5-10	Exp. 2-23	ba21	B	1,46	599
5-11	Exp. 2-39	ba21	B	1,62	605
5-12	Exp. 2-27	ba21	B	1,57	633
5-13	Exp. 2-24	ba31	B	1,43	633
5-14	Exp. 2-39	ba31	B	1,56	639
5-15	Exp. 2-28	ba31	B	1,53	683
5-16	Exp. 2-16	ba31	B	1,56	627

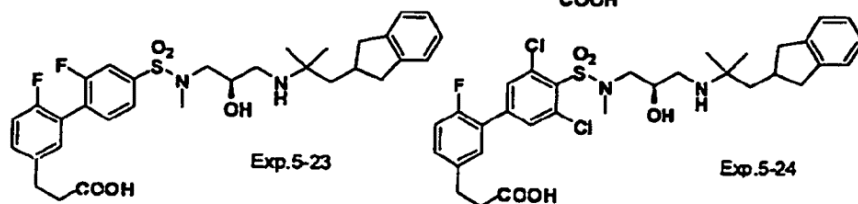
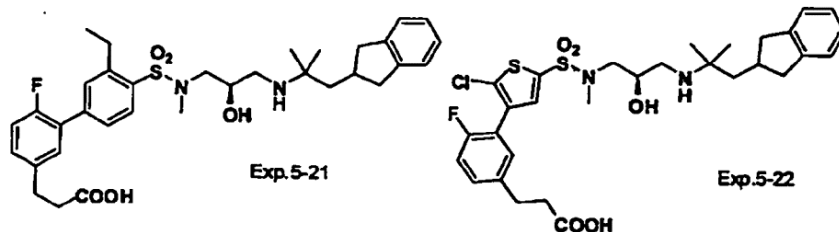
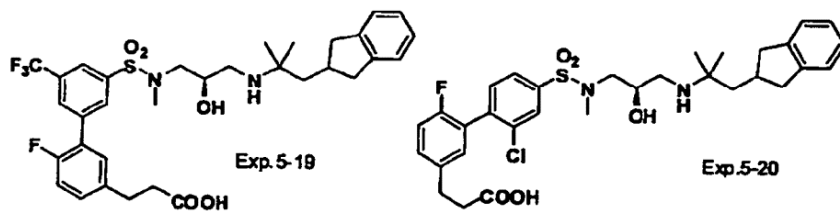
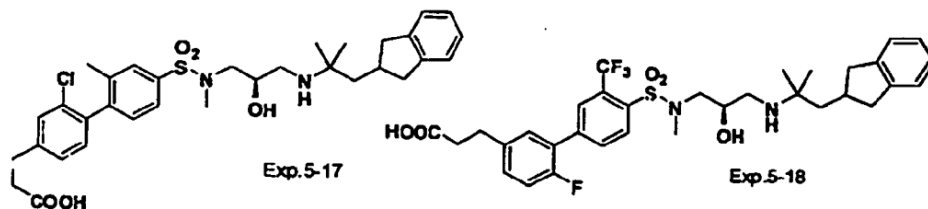
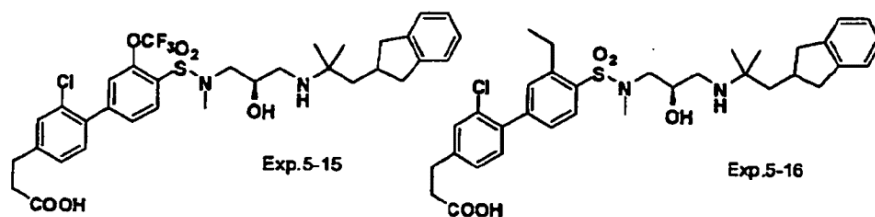
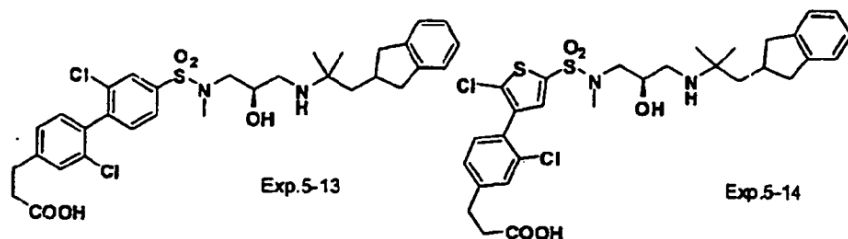
ES 2 390 645 T3

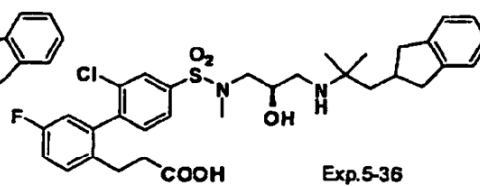
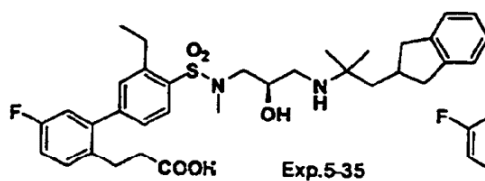
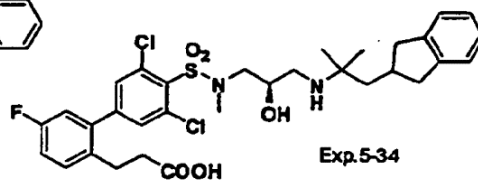
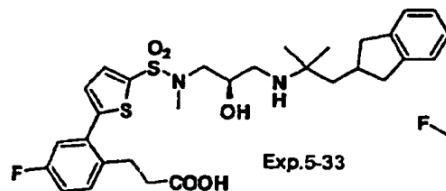
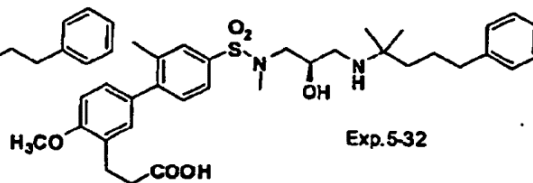
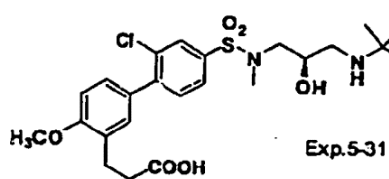
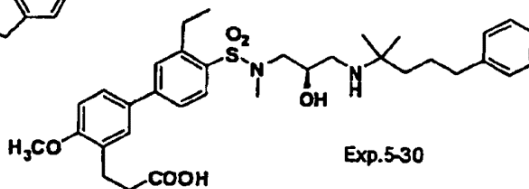
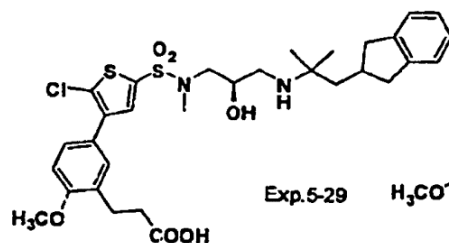
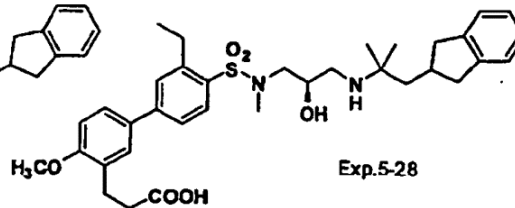
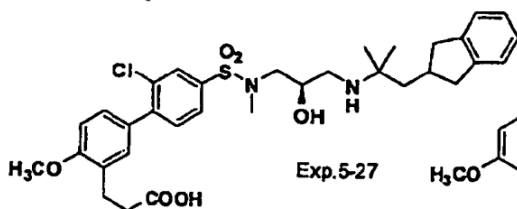
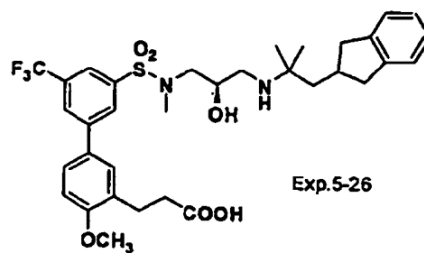
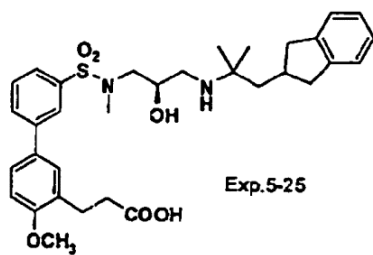
Exp.	SM2	BA	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
5-17	Exp. 2-21	ba31	B	1,51	613
5-18	Exp. 2-26	ba32	B	1,45	651
5-19	Exp. 2-35	ba32	B	1,49	651
5-20	Exp. 2-24	ba32	B	1,43	617
5-21	Exp. 2-16	ba32	B	1,45	611
5-22	Exp. 2-39	ba32	B	1,50	623
5-23	Exp. 2-31	ba32	B	1,54	601
5-24	Exp. 2-18	ba32	B	1,83	651
5-25	Exp. 2-5	ba33	B	1,43	595
5-26	Exp. 2-35	ba33	B	1,54	663
5-27	Exp. 2-24	ba33	B	1,45	629
5-28	Exp. 2-16	ba33	B	1,45	623
5-29	Exp. 2-39	ba33	B	1,54	635
5-30	Exp. 2-17	ba33	B	1,45	611
5-31	Exp. 2-25	ba33	B	1,64	617
5-32	Exp. 2-22	ba33	B	1,62	597
5-33	Exp. 2-40	ba34	B	1,40	589
5-34	Exp. 2-18	ba34	B	1,44	651
5-35	Exp. 2-16	ba34	B	1,44	611
5-36	Exp. 2-24	ba34	B	1,61	617
5-37	Exp. 2-31	ba34	B	1,59	601
5-38	Exp. 2-39	ba34	B	2,02	623
5-39	Exp. 2-22	ba34	B	1,50	585
5-40	Exp. 2-25	ba34	B	1,67	605
5-41	Exp. 2-17	ba34	B	1,65	599
5-42	Exp. 2-35	ba35	B	1,46	693
5-43	Exp. 2-26	ba35	B	1,43	693
5-44	Exp. 2-16	ba35	B	1,36	653
5-45	Exp. 2-24	ba35	B	1,53	659
5-46	Exp. 2-31	ba35	B	1,48	643
5-47	Exp. 2-18	ba35	B	1,72	693
5-48	Exp. 2-24	ba36	B	1,65	617
5-49	Exp. 2-31	ba36	B	1,62	601
5-50	Exp. 2-18	ba36	B	1,50	651
5-51	Exp. 2-39	ba36	B	1,87	623
5-52	Exp. 2-16	ba36	B	1,69	611
5-53	Exp. 2-17	ba36	B	1,56	599
5-54	Exp. 2-25	ba36	B	1,69	605
5-55	Exp. 2-22	ba36	B	1,51	585
5-56	Exp. 2-5	ba37	B	1,41	583
5-57	Exp. 2-31	ba37	B	1,66	601
5-58	Exp. 2-16	ba37	B	1,64	611
5-59	Exp. 2-24	ba37	B	1,73	617
5-60	Exp. 2-5	ba38	B	1,42	583
5-61	Exp. 2-35	ba38	B	1,50	651
5-62	Exp. 2-26	ba38	B	1,48	651
5-63	Exp. 2-31	ba39	B	1,54	597
5-64	Exp. 2-16	ba39	B	1,55	607
5-65	Exp. 2-39	ba39	B	2,06	619
5-66	Exp. 2-25	ba39	B	1,73	601
5-67	Exp. 2-22	ba39	B	1,70	581
5-68	Exp. 2-17	ba39	B	1,76	595
5-69	Exp. 2-22	ba40	B	1,54	581
5-70	Exp. 2-25	ba40	B	1,69	601
5-71	Exp. 2-17	ba40	B	1,71	595
5-72	Exp. 2-22	ba41	B	1,68	603
5-73	Exp. 2-17	ba41	B	1,70	617
5-74	Exp. 2-17	ba42	B	1,48	599
5-75	Exp. 2-25	ba42	B	1,53	605
5-76	Exp. 2-17	ba43	B	1,53	595
5-77	Exp. 2-17	ba44	B	1,53	595

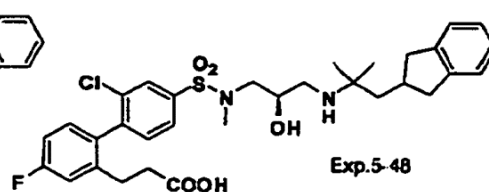
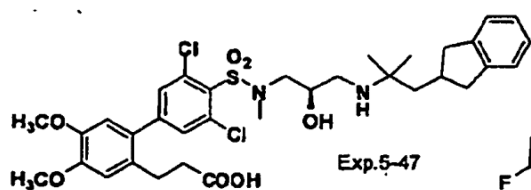
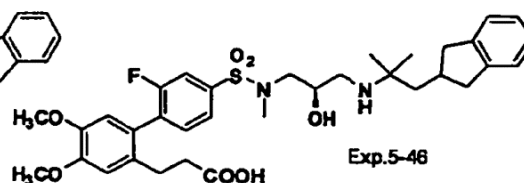
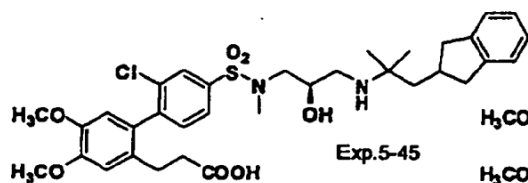
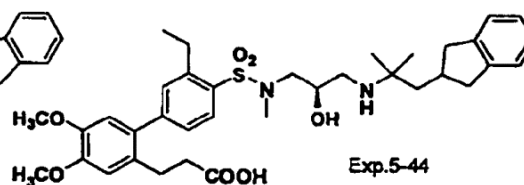
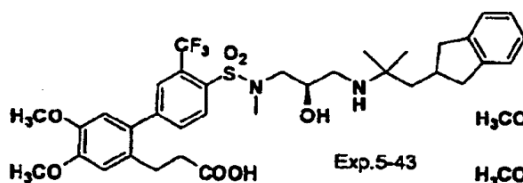
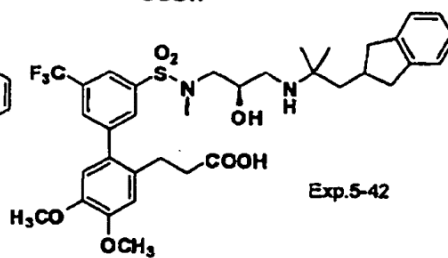
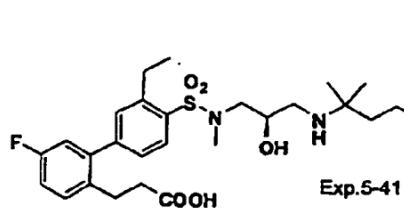
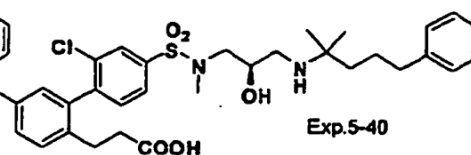
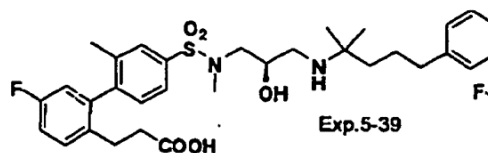
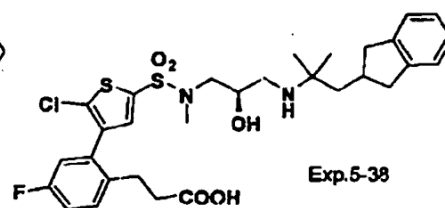
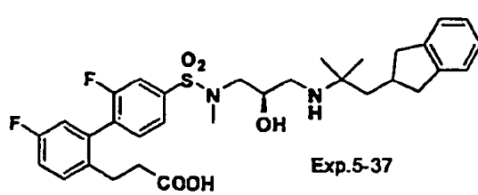
Exp.	SM2	BA	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
5-78	Exp. 2-17	ba31	B	1,63	615
5-79	Exp. 2-30	ba42	B	1,53	589
5-80	Exp. 2-35	ba43	B	1,62	647
5-81	Exp. 2-35	ba36	B	1,60	651
5-82	Exp. 2-5	ba34	B	1,46	583
5-83	Exp. 2-5	ba72	B	1,49	601
5-84	Exp. 2-5	ba45	B	1,43	593
5-85	Exp. 2-5	ba65	B	1,45	579

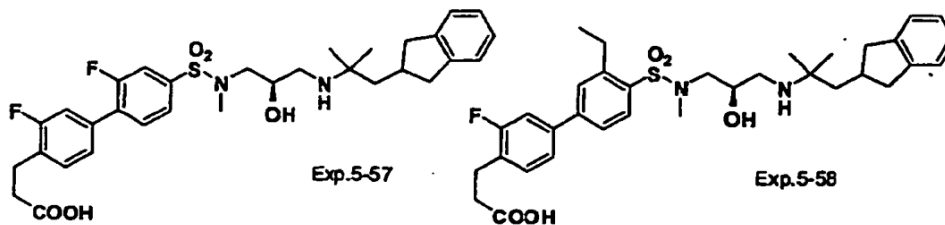
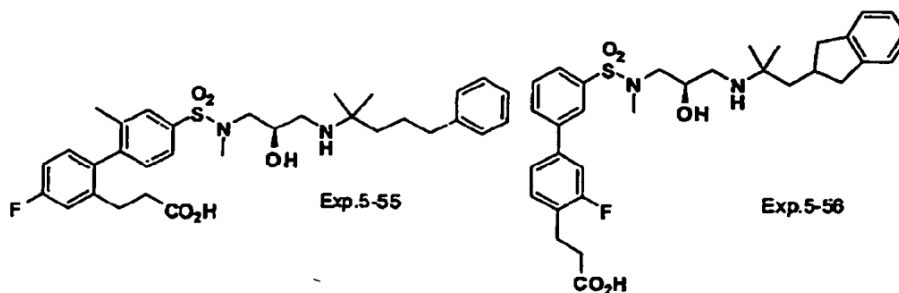
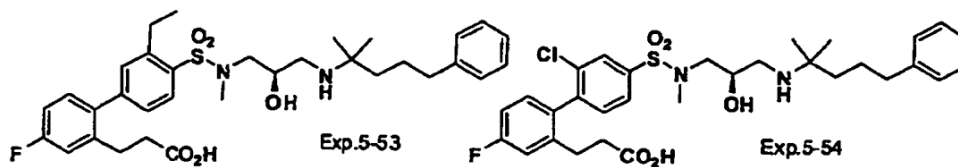
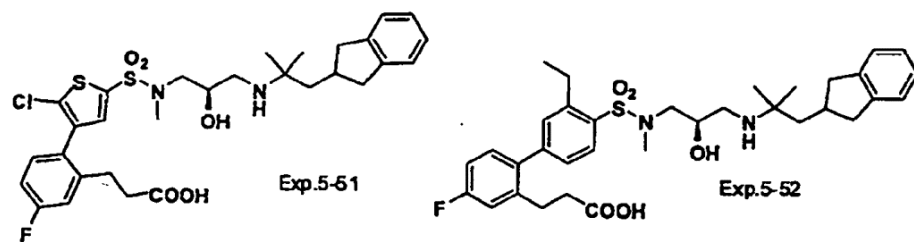
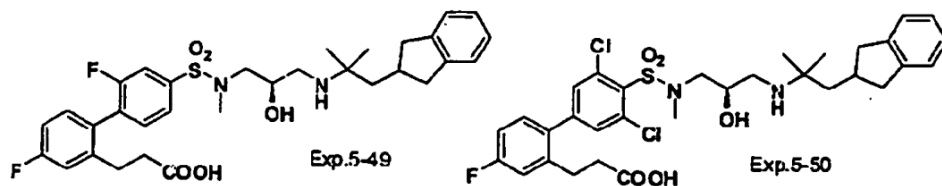
A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 5-1 a 5-85 (Exp. 5-1 a Exp. 5-85).

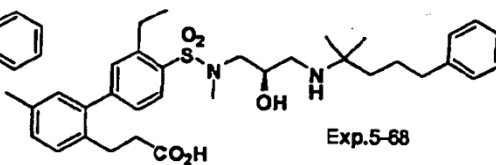
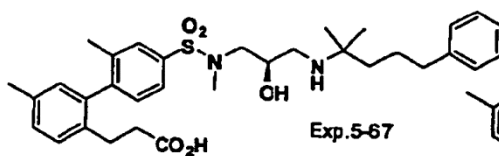
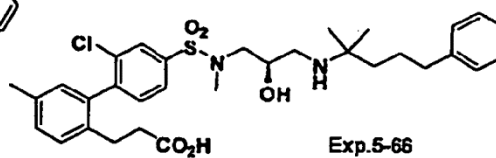
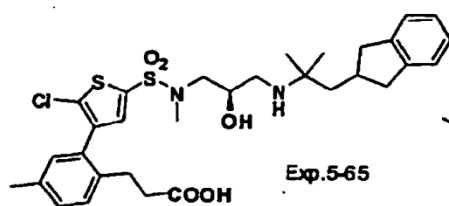
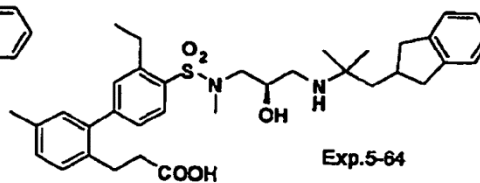
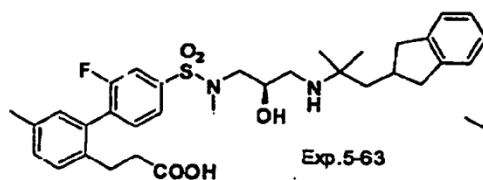
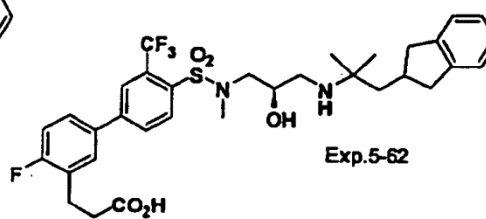
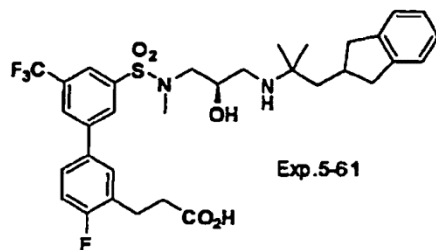
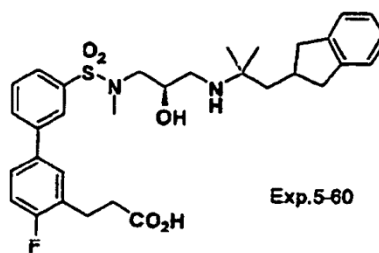
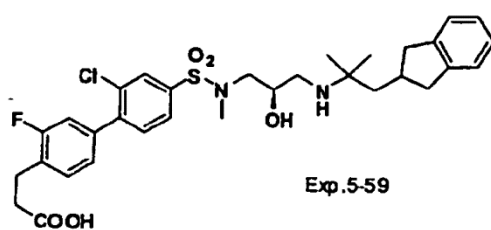


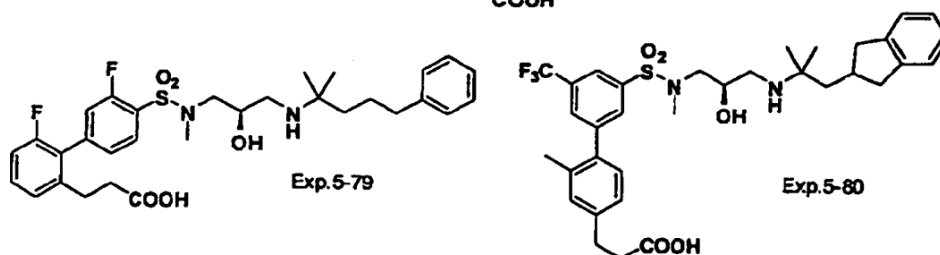
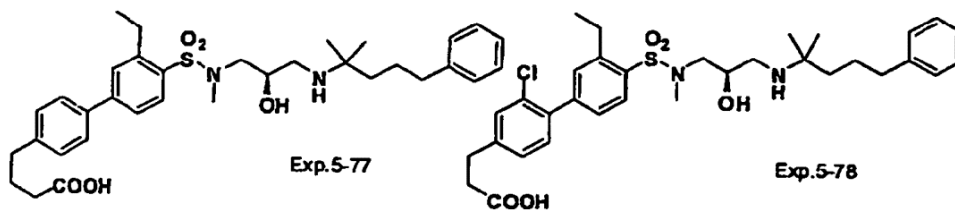
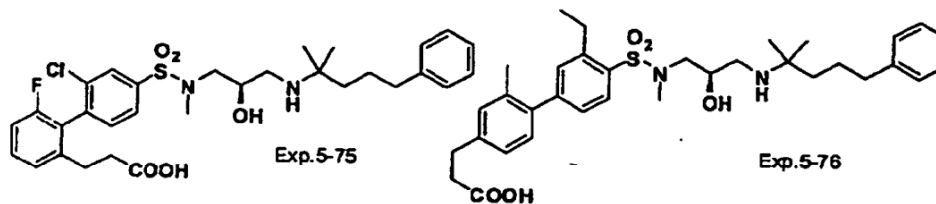
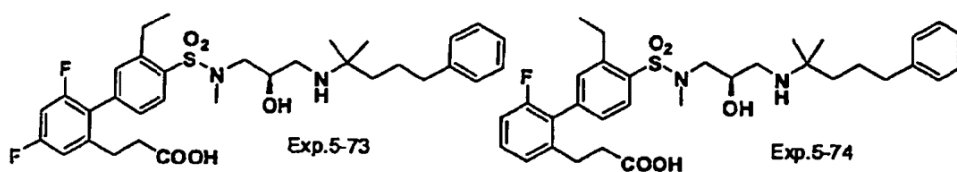
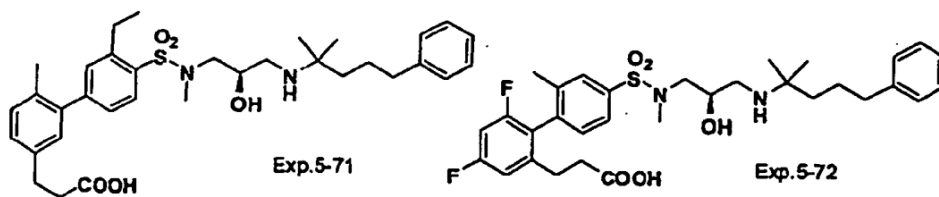
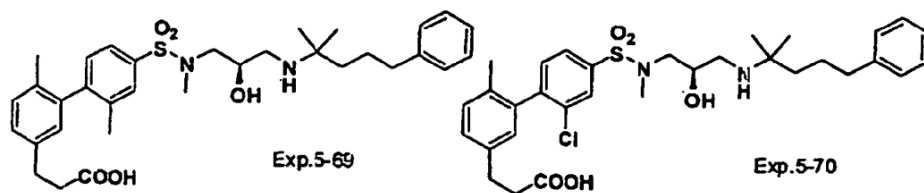


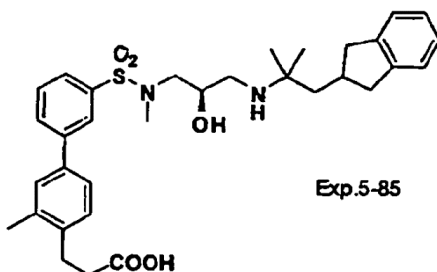
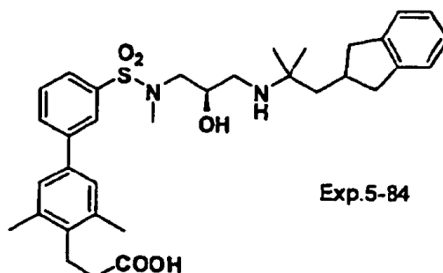
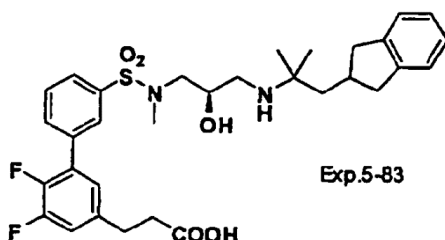
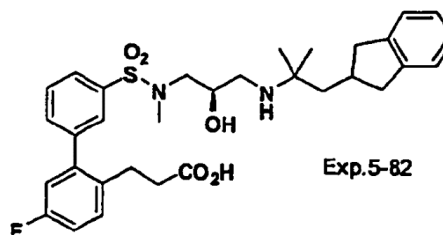
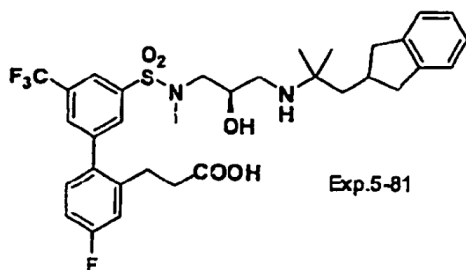












[Ejemplo 5-2] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometil)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 5-3] ácido (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-2-il)fenil)propiónico

[Ejemplo 5-4] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 5-5] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 5-6] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometoxi)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 5-7] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 5-8] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etilbifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 5-9] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-metilbifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 5-10] ácido (R)-3-(3'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 5-11] ácido (R)-3-(2-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)fenil)propiónico

[Ejemplo 5-12] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-2'-(trifluorometil)bifenil-2-il)propiónico

- [Ejemplo 5-13] ácido (R)-3-(2,2'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 5 [Ejemplo 5-14] ácido (R)-3-(3-cloro-4-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)fenil)propiónico
- [Ejemplo 5-15] ácido (R)-3-(2-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)propiónico
- 10 [Ejemplo 5-16] ácido (R)-3-(2-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etilbifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 5-17] ácido (R)-3-(2-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-4-il)propiónico
- 15 [Ejemplo 5-18] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-6-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 5-19] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-6-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- 20 [Ejemplo 5-20] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-6-fluorobifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 5-21] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etil-6-fluorobifenil-3-il)propiónico
- 25 [Ejemplo 5-22] ácido (R)-3-(3-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)-4-fluorofenil)propiónico
- 30 [Ejemplo 5-23] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2',6-difluorobifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 5-24] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-6-fluorobifenil-3-il)propiónico
- 35 [Ejemplo 5-25] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-metoxibifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 5-26] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-metoxi-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- 40 [Ejemplo 5-27] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-metoxibifenil-3-il)propiónico
- 45 [Ejemplo 5-28] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etil-4-metoxibifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 5-29] ácido (R)-3-(5-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)-2-metoxifenil)propiónico
- 50 [Ejemplo 5-30] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-4-metoxibifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 5-31] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-4-metoxibifenil-3-il)propiónico
- 55 [Ejemplo 5-32] ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-4-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)propiónico
- 60 [Ejemplo 5-33] ácido (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-2-il)-4-fluorofenil)propiónico
- [Ejemplo 5-34] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorobifenil-2-il)propiónico
- 65

- [Ejemplo 5-35] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etil-5-fluorobifenil-2-il)propiónico
- 5 [Ejemplo 5-36] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorobifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-37] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-2',5-difluorobifenil-2-il)propiónico
- 10 [Ejemplo 5-38] ácido (R)-3-(2-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)-4-fluorofenil)propiónico
- [Ejemplo 5-39] ácido (R)-3-(5-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-2-il)propiónico
- 15 [Ejemplo 5-40] ácido (R)-3-(2'-cloro-5-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-41] ácido (R)-3-(3'-etil-5-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- 20 [Ejemplo 5-42] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4,5-dimetoxi-5'-(trifluorometil)bifenil-2-il)propiónico
- 25 [Ejemplo 5-43] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4,5-dimetoxi-3'-(trifluorometil)bifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-44] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)propiónico
- 30 [Ejemplo 5-45] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4,5-dimetoxibifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-46] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-2'-fluoro-4,5-dimetoxibifenil-2-il)propiónico
- 35 [Ejemplo 5-47] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4,5-dimetoxibifenil-2-il)propiónico
- 40 [Ejemplo 5-48] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluorobifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-49] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-2',4-difluorobifenil-2-il)propiónico
- 45 [Ejemplo 5-50] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluorobifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-51] ácido (R)-3-(2-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)-5-fluorofenil)propiónico
- 50 [Ejemplo 5-52] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etil-4-fluorobifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-53] ácido (R)-3-(3'-etil-4-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- 55 [Ejemplo 5-54] ácido (R)-3-(2'-cloro-4-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- 60 [Ejemplo 5-55] ácido (R)-3-(4-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-56] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3-fluorobifenil-4-il)propiónico
- 65

- [Ejemplo 5-57] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2',3-difluorobifenil-4-il)propiónico
- 5 [Ejemplo 5-58] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etil-3-fluorobifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 5-59] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-fluorobifenil-4-il)propiónico
- 10 [Ejemplo 5-60] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluorobifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 5-61] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- 15 [Ejemplo 5-62] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 5-63] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2'-fluoro-5-metilbifenil-2-il)propiónico
- 20 [Ejemplo 5-64] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etil-5-metilbifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-65] ácido (R)-3-(2-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)-4-metilfenil)propiónico
- 25 [Ejemplo 5-66] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-metilbifenil-2-il)propiónico
- 30 [Ejemplo 5-67] ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2',5-dimetilbifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-68] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-metilbifenil-2-il)propiónico
- 35 [Ejemplo 5-69] ácido (R)-3-(4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2',6-dimetilbifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 5-70] ácido (R)-3-(2'-cloro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-6-metilbifenil-3-il)propiónico
- 40 [Ejemplo 5-71] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-6-metilbifenil-3-il)propiónico
- 45 [Ejemplo 5-72] ácido 3-(4,6-difluoro-4'-(N-((R)-2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2'-metilbifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-73] ácido (R)-3-(3'-etil-4,6-difluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- 50 [Ejemplo 5-74] ácido (R)-3-(3'-etil-6-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-75] ácido 3-(2'-cloro-6-fluoro-4'-(N-((R)-2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- 55 [Ejemplo 5-76] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2-metilbifenil-4-il)propiónico
- 60 [Ejemplo 5-77] ácido (R)-4-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)butanoico
- [Ejemplo 5-78] ácido (R)-3-(2-cloro-3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 65

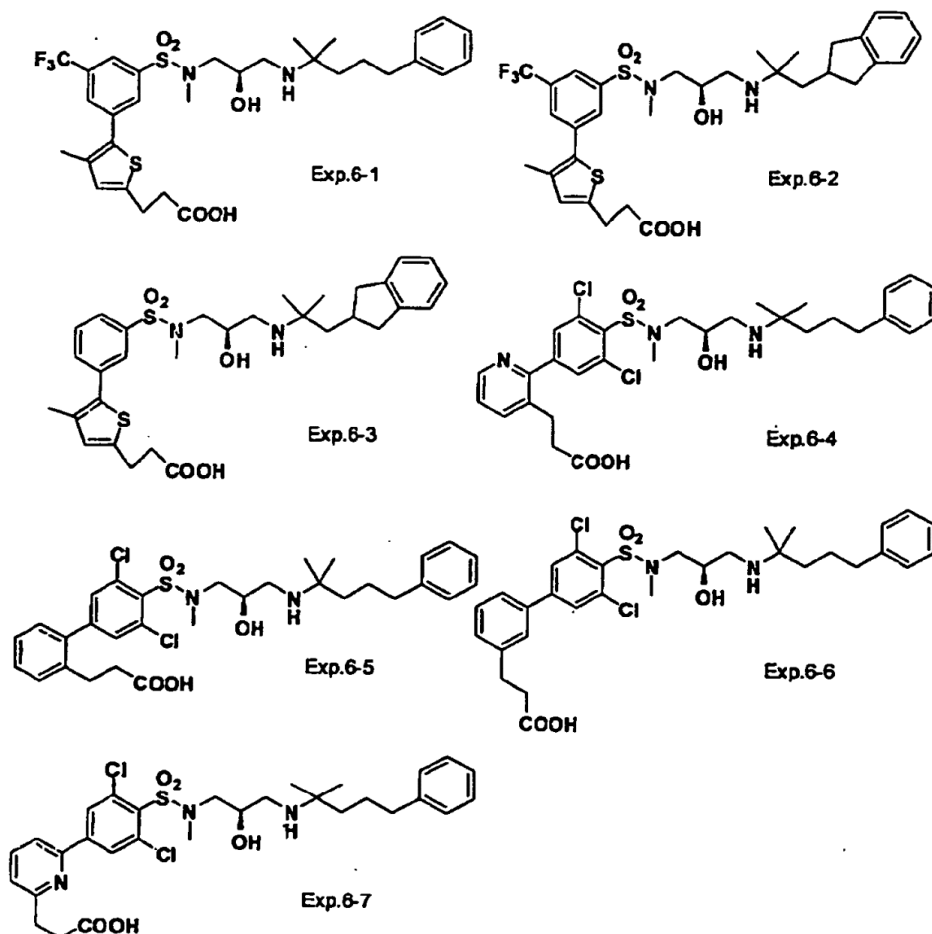
- [Ejemplo 5-79] ácido (R)-3-(3',6-difluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico
- 5 [Ejemplo 5-80] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 5-81] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-2-il)propiónico
- 10 [Ejemplo 5-82] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorobifenil-2-il)propiónico
- [Ejemplo 5-83] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5,6-difluorobifenil-3-il)propiónico
- 15 [Ejemplo 5-84] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3,5-dimetilbifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 5-85] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-metilbifenil-4-il)propiónico
- 20 [Ejemplo 6-1]
- 25 Ácido (R)-3-(5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metiltiofen-2-il)propiónico
- (Etapas A) Síntesis de (R)-3-(5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metiltiofen-2-il)acrilato de etilo
- 30 Según el método del documento de patente (WO03/070686), el compuesto diana se obtuvo como producto en bruto a partir de (R)-3-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Exp. 2-37, 172 mg) y 3-(5-bromo-4-metiltiofen-2-il)propionato de etilo.
- (Etapas B) Síntesis de (R)-3-(5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metiltiofen-2-il)propionato de etilo
- 35 Según el método del ejemplo 5-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 6-1 etapa A.
- (Etapas C) Síntesis de ácido (R)-3-(5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metiltiofen-2-il)propiónico
- 40 Según el método del ejemplo 3-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 6-1 etapa B.
- 45 [Ejemplo 6-2 a 3]
- El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 6-1, excepto que se utilizaron 3-(5-bromo-4-metiltiofen-2-il)propionato de etilo y SM2, que se describe en la tabla 7, en lugar de Exp. 2-37.
- 50 [Ejemplo 6-2] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metiltiofen-2-il)propiónico
- [Ejemplo 6-3] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)-4-metiltiofen-2-il)propiónico
- 55 [Ejemplo 6-4 a 7]
- El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 6-1, excepto que se utilizó SM2 descrito en la tabla 7 en lugar de Exp. 2-37 y se utilizó 3-(2-bromopiridin-3-il)propionato de etilo, ácido etil 3-(2-bromofenil)propiónico, 3-(3-bromofenil)propionato de etilo o 3-(6-bromopiridin-2-il)propionato de etilo en lugar de 3-(5-bromo-4-metiltiofen-2-il)propionato de etilo.
- 60 [Ejemplo 6-4] ácido (R)-3-(2-(3,5-dicloro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-3-il)propiónico
- 65

[Ejemplo 6-5] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

5 [Ejemplo 6-6] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico

[Ejemplo 6-7] ácido (R)-3-(6-(3,5-dicloro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico

10 A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 6-1 a 6-7 (Exp. 6-1 a Exp. 6-7).



[Ejemplo 7-1 a 2]

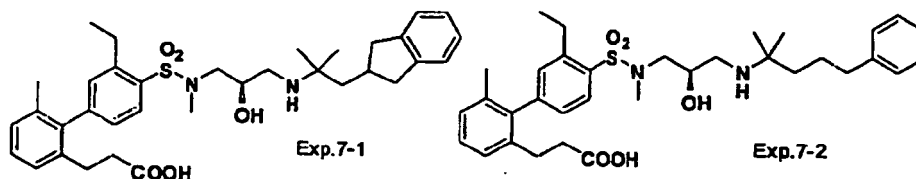
15 El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 6-1 etapa A y etapa C excepto que se utilizó SM2 descrito en la tabla 7 en lugar de Exp. 2-37 y se utilizó 3-(3-metil-2-(trifluorometilsulfonilo)fenil)propionato de etilo en lugar de 3-(5-bromo-4-metiltiofen-2-il)propionato de etilo.

[Tabla 7]

20

Exp.	SM2	LCMS		
		Método	TiempoR	Masa
6-1	Exp. 2-37	B	1,48	641
6-2	Exp. 2-35	B	1,54	653
6-3	Exp. 2-5	B	1,43	585
6-4	Exp. 2-19	B	1,40	622
6-5	Exp. 2-19	A	3,55	621
6-6	Exp. 2-19	A	3,45	621
6-7	Exp. 2-19	B	1,56	622
7-1	Exp. 2-16	B	1,90	607
7-2	Exp. 2-17	B	1,58	595

A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 7-1 a 7-2 (Exp. 7-1 a Exp. 7-2).



5 [Ejemplo 7-1] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etil-6-metilbifenil-2-il)propiónico

10 [Ejemplo 7-2] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-6-metilbifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 8-1]

15 Ácido (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)propiónico

(Etapa A) Síntesis de (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)acrilato de etilo

20 El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 2-1 excepto que se utilizaron Exp. 1-56 y am2 en lugar de Exp. 1-1 y am1, respectivamente.

(Etapa B) Síntesis de (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)propionato de etilo

25 Según el método del ejemplo 5-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 8-1 etapa A.

30 (Etapa C) Síntesis de ácido (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)propiónico

Según el método del ejemplo 3-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 8-1 etapa B.

35 [Ejemplo 8-2 a 24]

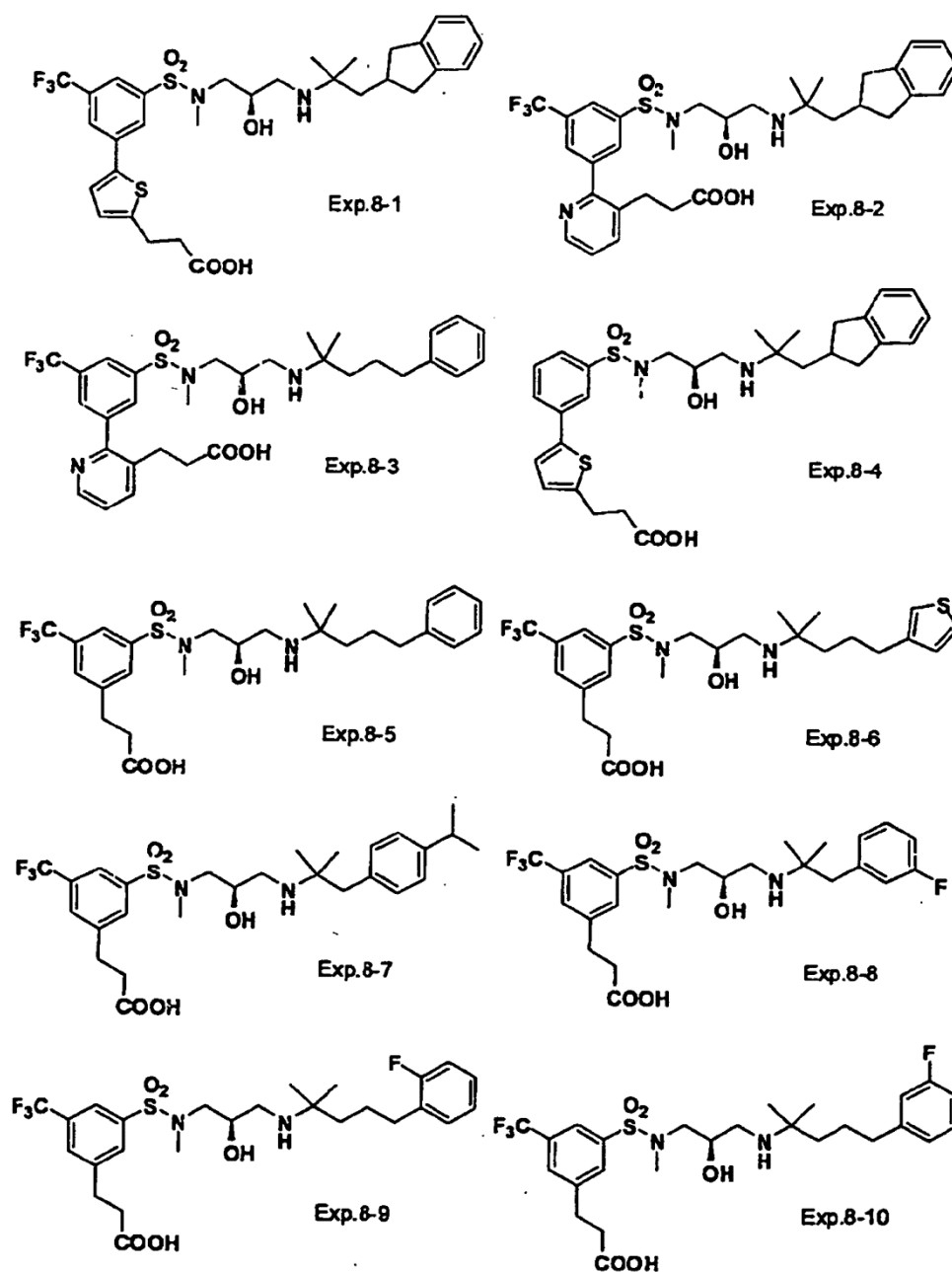
El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 8-1 con combinaciones mostradas en la tabla 8, excepto que se utilizaron SM1 y AM en lugar de Exp. 1-56 y am2, respectivamente.

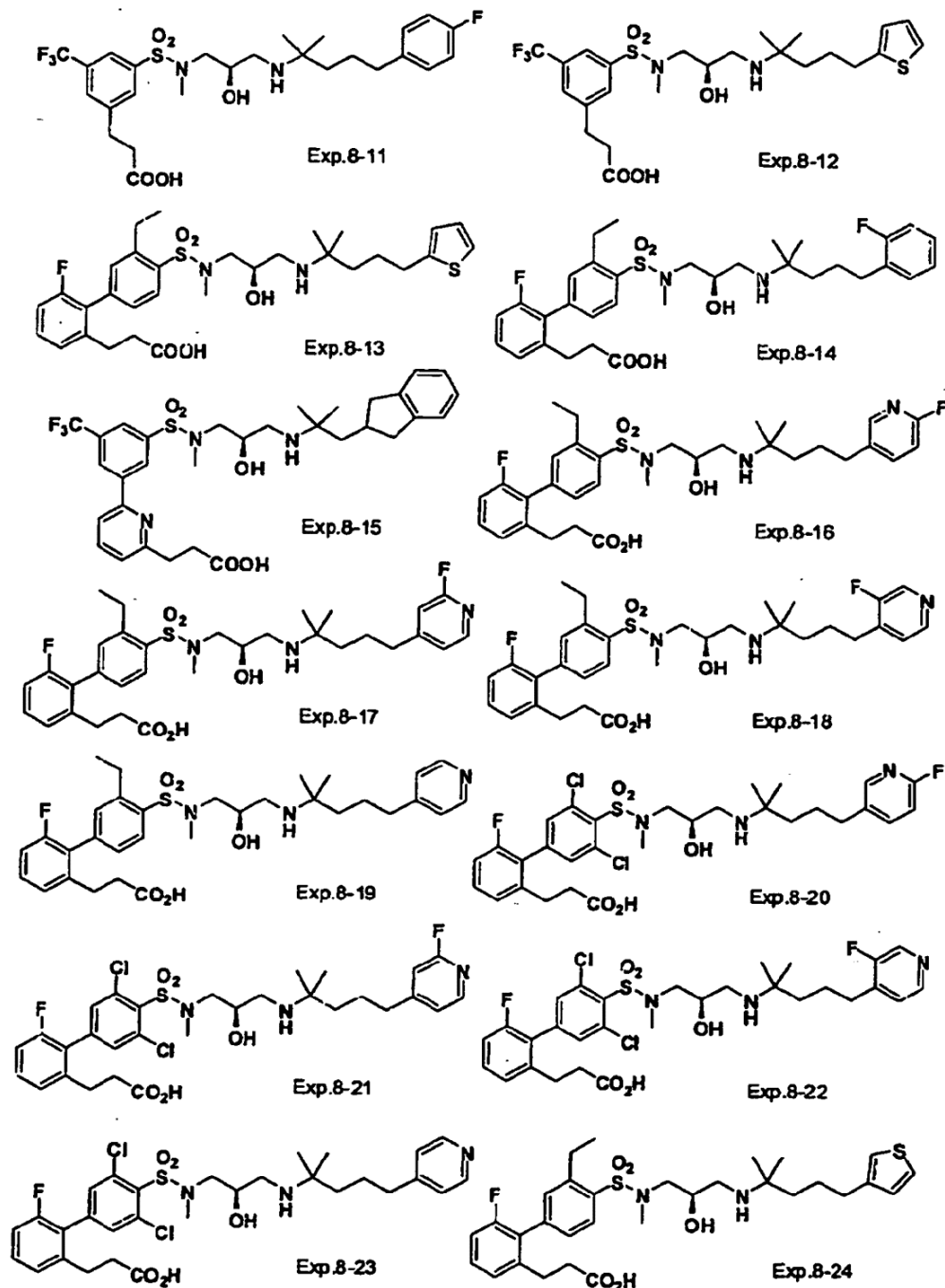
40 [Tabla 8]

Exp.	SM1	AM	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
8-1	Exp. 1-56	am2	B	1,47	639
8-2	Exp. 1-54	am2	B	1,40	634
8-3	Exp. 1-54	am5	B	1,40	622
8-4	Exp. 1-57	am2	B	1,40	571
8-5	Exp. 1-34	am5	B	1,40	545
8-6	Exp. 1-34	am14	B	1,40	551
8-7	Exp. 1-34	am22	B	1,56	559
8-8	Exp. 1-34	am4	B	1,34	535
8-9	Exp. 1-34	am9	B	1,45	564
8-10	Exp. 1-34	am10	B	1,45	564
8-11	Exp. 1-34	am11	B	1,45	564
8-12	Exp. 1-34	am15	B	1,40	552
8-13	Exp. 1-43	am15	B	1,42	605
8-14	Exp. 1-43	am9	B	1,48	617
8-15	Exp. 1-52	am2	B	1,48	634
8-16	Exp. 1-43	am20	B	1,28	618

Exp.	SM1	AM	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
8-17	Exp. 1-43	am33	B	1,24	619
8-18	Exp. 1-43	am27	B	1,18	618
8-19	Exp. 1-43	am19	B	1	601
8-20	Exp. 1-50	am20	B	1,24	658
8-21	Exp. 1-50	am33	B	1,24	658
8-22	Exp. 1-50	am27	B	1,19	658
8-23	Exp. 1-50	am19	B	0,94	640
8-24	Exp. 1-43	am14	B	1,41	605

A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 8-1 a 8-24 (Exp. 8-1 a Exp. 8-24).





[Ejemplo 8-2] ácido (R)-3-(2-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)propiónico

5 [Ejemplo 8-3] ácido (R)-3-(2-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)propiónico

10 [Ejemplo 8-4] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)tiofen-2-il)propiónico

[Ejemplo 8-5] ácido (R)-3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

15 [Ejemplo 8-6] ácido (R)-3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

[Ejemplo 8-7] ácido (R)-3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(1-(4-isopropilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

5 [Ejemplo 8-8] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(1-(3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

[Ejemplo 8-9] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

10 [Ejemplo 8-10] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(3-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

15 [Ejemplo 8-11] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(4-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

[Ejemplo 8-12] ácido (R)-3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

20 [Ejemplo 8-13] ácido (R)-3-(3'-etil-6-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 8-14] ácido (R)-3-(3'-etil-6-fluoro-4'-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

25 [Ejemplo 8-15] ácido (R)-3-(6-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propiónico

30 [Ejemplo 8-16] ácido (R)-3-(3'-etil-6-fluoro-4'-(N-(3-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 8-17] ácido (R)-3-(3'-etil-6-fluoro-4'-(N-(3-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

35 [Ejemplo 8-18] ácido (R)-3-(3'-etil-6-fluoro-4'-(N-(3-(5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 8-19] ácido (R)-3-(3'-etil-6-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-4-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

40 [Ejemplo 8-20] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-6-fluoro-4'-(N-(3-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

45 [Ejemplo 8-21] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-6-fluoro-4'-(N-(3-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 8-22] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-6-fluoro-4'-(N-(3-(5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

50 [Ejemplo 8-23] ácido (R)-3-(3',5'-dicloro-6-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-4-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

[Ejemplo 8-24] ácido (R)-3-(3'-etil-6-fluoro-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-2-il)propiónico

55 [Ejemplo 9-1 a 180]

El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 8-1 etapa A y etapa C con combinaciones mostradas en la tabla 9, excepto que se utilizaron SM1 y AM en lugar de Exp. 1-56 y am2, respectivamente.

60 [Tabla 9]

Exp.	SM1	AM	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
9-1	Exp. 1-60	am5	B	1,78	627
9-2	Exp. 1-60	am2	B	1,78	639

ES 2 390 645 T3

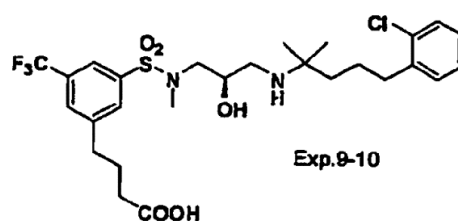
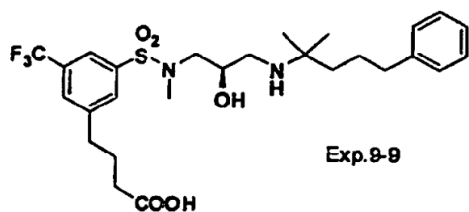
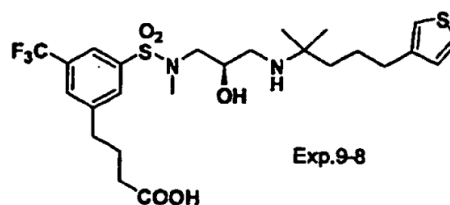
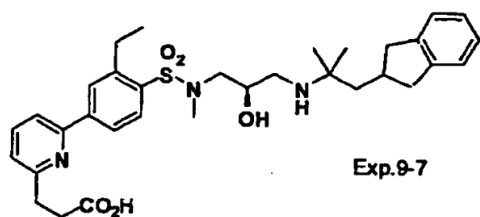
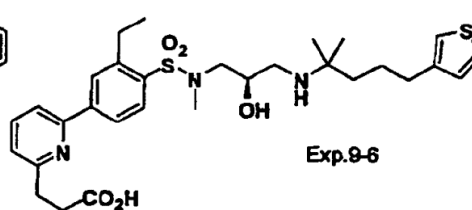
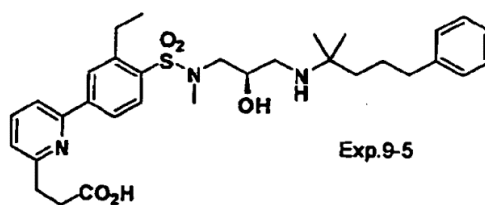
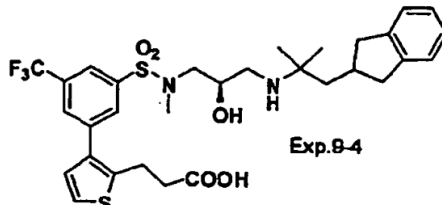
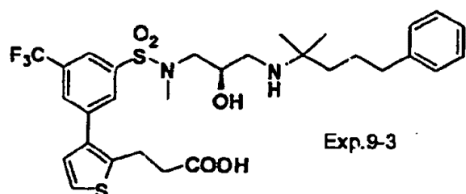
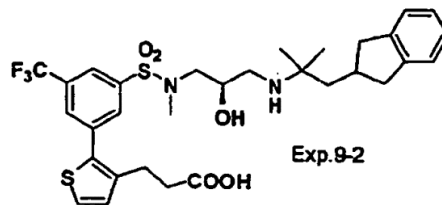
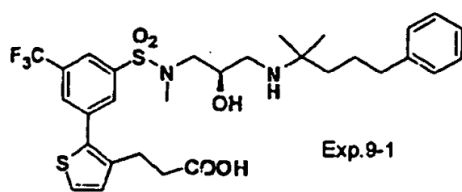
Exp.	SM1	AM	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
9-3	Exp. 1-59	am5	B	1,72	627
9-4	Exp. 1-59	am2	B	1,75	639
9-5	Exp. 1-58	am5	B	1,34	582
9-6	Exp. 1-58	am14	B	1,31	588
9-7	Exp. 1-58	am2	B	1,35	594
9-8	Exp. 1-38	am14	B	1,45	565
9-9	Exp. 1-38	am5	B	1,53	559
9-10	Exp. 1-38	am13	B	1,56	593
9-11	Exp. 1-38	am17	B	1,04	560
9-12	Exp. 1-38	am9	B	1,44	578
9-13	Exp. 1-38	am10	B	1,44	578
9-14	Exp. 1-38	am11	B	1,47	578
9-15	Exp. 1-38	am15	B	1,42	565
9-16	Exp. 1-38	am18	B	1,03	560
9-17	Exp. 1-38	am19	B	0,98	560
9-18	Exp. 1-39	am9	B	1,44	549
9-19	Exp. 1-39	am11	B	1,43	549
9-20	Exp. 1-39	am15	B	1,36	537
9-21	Exp. 1-39	am14	B	1,36	537
9-22	Exp. 1-38	am12	B	1,32	595
9-23	Exp. 1-38	am20	B	1,21	578
9-24	Exp. 1-41	am5	B	1,36	560
9-25	Exp. 1-41	am15	B	1,32	565
9-26	Exp. 1-41	am2	B	1,35	571
9-27	Exp. 1-41	am9	B	1,35	577
9-28	Exp. 1-27	am5	B	1,32	518
9-29	Exp. 1-28	am5	B	1,31	532
9-30	Exp. 1-51	am24	B	1,31	525
9-31	Exp. 1-51	am22	B	1,39	539
9-32	Exp. 1-51	am5	B	1,29	525
9-33	Exp. 1-51	am30	B	1,36	565
9-34	Exp. 1-46	am24	B	1,35	553
9-35	Exp. 1-46	am22	B	1,42	567
9-36	Exp. 1-46	am5	B	1,32	553
9-37	Exp. 1-46	am30	B	1,39	593
9-38	Exp. 1-48	am28	B	1,31	593
9-39	Exp. 1-48	am29	B	1,30	593
9-40	Exp. 1-48	am8	B	1,28	567
9-41	Exp. 1-44	am28	B	1,28	579
9-42	Exp. 1-44	am29	B	1,28	579
9-43	Exp. 1-44	am8	B	1,32	553
9-44	Exp. 1-46	am28	B	1,32	593
9-45	Exp. 1-46	am29	B	1,30	593
9-46	Exp. 1-46	am8	B	1,35	567
9-47	Exp. 1-48	am21	B	1,46	553
9-48	Exp. 1-48	am23	B	1,53	581
9-49	Exp. 1-48	am25	B	1,29	555
9-50	Exp. 1-48	am26	B	1,38	571
9-51	Exp. 1-44	am21	B	1,39	539
9-52	Exp. 1-44	am23	B	1,48	567
9-53	Exp. 1-44	am25	B	1,23	541
9-54	Exp. 1-44	am26	B	1,31	557
9-55	Exp. 1-47	am5	B	1,45	621
9-56	Exp. 1-49	am5	B	1,46	621
9-57	Exp. 1-48	am14	B	1,25	559
9-58	Exp. 1-44	am14	B	1,17	545
9-59	Exp. 1-48	am6	B	1,58	567
9-60	Exp. 1-48	am7	B	1,56	567
9-61	Exp. 1-44	am6	B	1,50	553
9-62	Exp. 1-44	am7	B	1,53	553
9-63	Exp. 1-48	am16	B	1,39	573

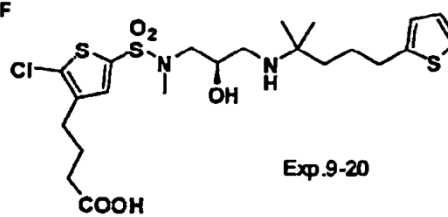
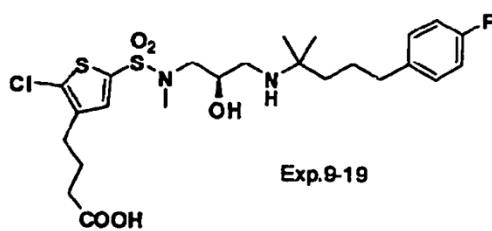
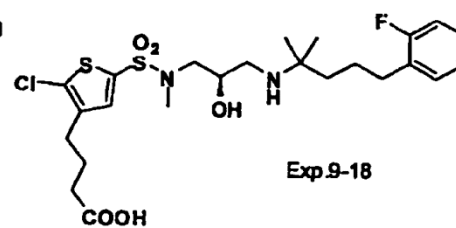
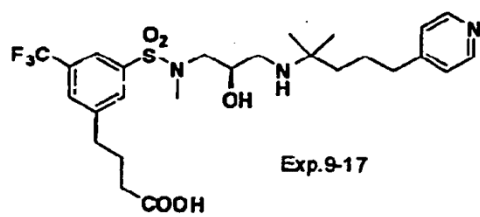
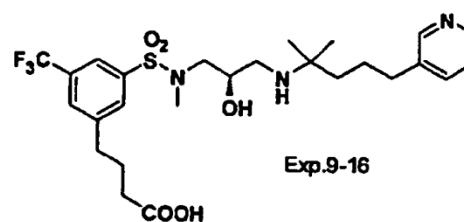
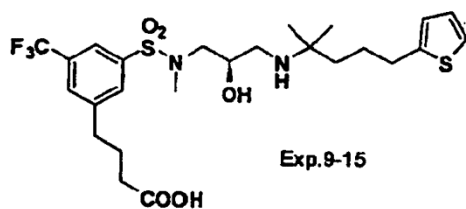
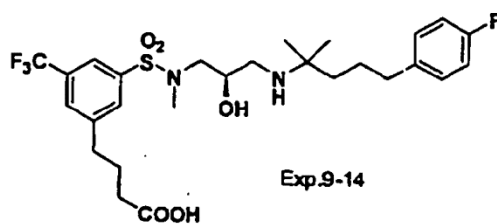
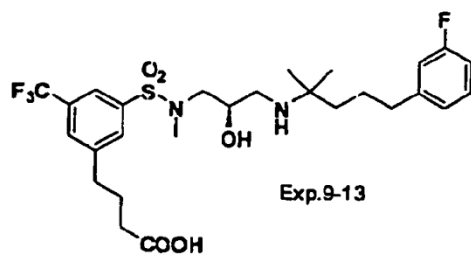
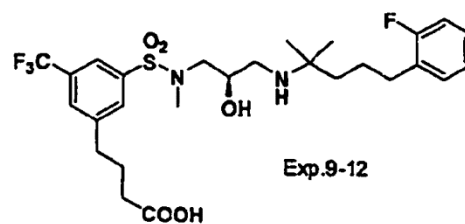
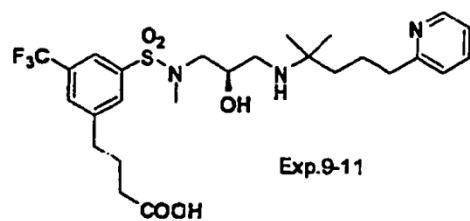
ES 2 390 645 T3

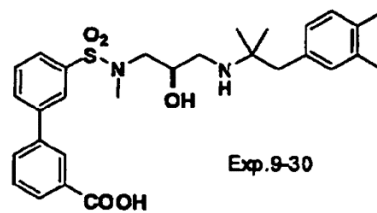
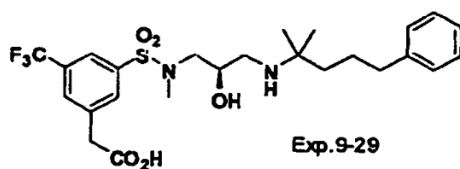
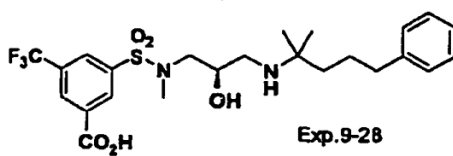
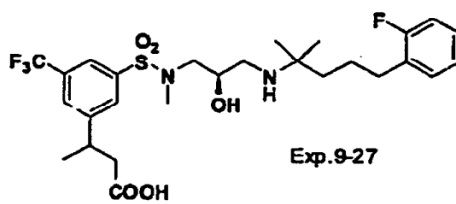
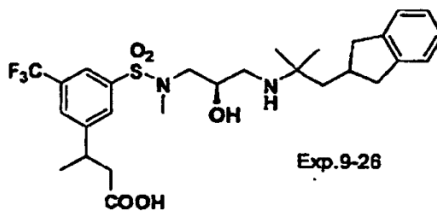
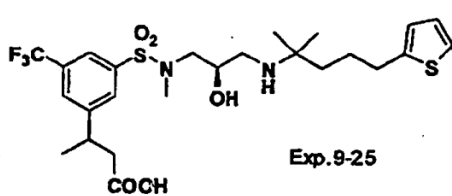
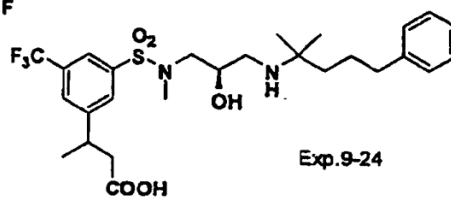
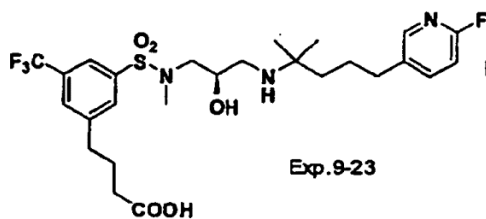
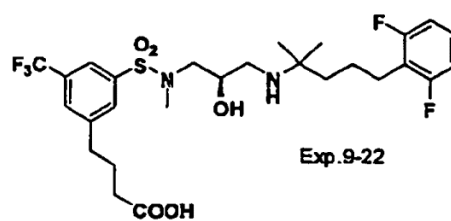
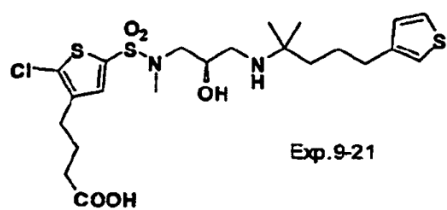
Exp.	SM1	AM	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
9-64	Exp. 1-48	am9	B	1,37	571
9-65	Exp. 1-48	am10	B	1,27	571
9-66	Exp. 1-48	am11	B	1,43	571
9-67	Exp. 1-48	am15	B	1,32	559
9-68	Exp. 1-44	am16	B	1,29	559
9-69	Exp. 1-44	am9	B	1,32	557
9-70	Exp. 1-44	am10	B	1,31	557
9-71	Exp. 1-44	am11	B	1,32	557
9-72	Exp. 1-44	am15	B	1,26	545
9-73	Exp. 1-47	am14	B	1,61	627
9-74	Exp. 1-47	am22	B	1,70	635
9-75	Exp. 1-49	am14	B	1,67	627
9-76	Exp. 1-49	am22	B	1,69	635
9-77	Exp. 1-48	am5	B	1,45	553
9-78	Exp. 1- 44	am5	B	1,40	539
9-79	Exp. 1-48	am13	B	1,45	587
9-80	Exp. 1-44	am13	B	1,39	573
9-81	Exp. 1-49	am13	B	1,58	655
9-82	Exp. 1-49	am9	B	1,51	639
9-83	Exp. 1-49	am10	B	1,48	639
9-84	Exp. 1-49	am11	B	1,51	639
9-85	Exp. 1-49	am15	B	1,47	627
9-86	Exp. 1-49	am18	B	1,15	622
9-87	Exp. 1-49	am19	B	1,11	622
9-88	Exp. 1-45	am13	B	1,51	615
9-89	Exp. 1-45	am9	B	1,47	599
9-90	Exp. 1-45	am10	B	1,45	599
9-91	Exp. 1-45	am11	B	1,50	599
9-92	Exp. 1-45	am15	B	1,42	588
9-93	Exp. 1-45	am18	B	1,06	582
9-94	Exp. 1-45	am17	B	1,11	582
9-95	Exp. 1-45	am14	B	1,47	587
9-96	Exp. 1-49	am17	B	1,29	622
9-97	Exp. 1-45	am19	B	1,09	582
9-98	Exp. 1-40	am5	B	1,32	565
9-99	Exp. 1-40	am9	B	1,33	583
9-100	Exp. 1-40	am2	B	1,32	577
9-101	Exp. 1-40	am12	B	1,32	601
9-102	Exp. 1-31	am5	B	1,16	496
9-103	Exp. 1-31	am9	B	1,18	514
9-104	Exp. 1-31	am2	B	1,18	508
9-105	Exp. 1-31	am12	B	1,18	532
9-106	Exp. 1-31	am31	B	1,19	519
9-107	Exp. 1-35	am5	B	1,21	510
9-108	Exp. 1-35	am9	B	1,21	528
9-109	Exp. 1-35	am2	B	1,24	521
9-110	Exp. 1-35	am14	B	1,18	515
9-111	Exp. 1-35	am15	B	1,18	515
9-112	Exp. 1-35	am12	B	1,23	545
9-113	Exp. 1-29	am5	B	1,24	511
9-114	Exp. 1-29	am9	B	1,23	529
9-115	Exp. 1-29	am2	B	1,25	523
9-116	Exp. 1-29	am14	B	1,21	517
9-117	Exp. 1-29	am15	B	1,21	517
9-118	Exp. 1-29	am12	B	1,24	547
9-119	Exp. 1-29	am31	B	1,26	535
9-120	Exp. 1-30	am5	B	1,27	525
9-121	Exp. 1-30	am9	B	1,27	543
9-122	Exp. 1-30	am2	B	1,31	537
9-123	Exp. 1-30	am14	B	1,24	531
9-124	Exp. 1-30	am15	B	1,24	531

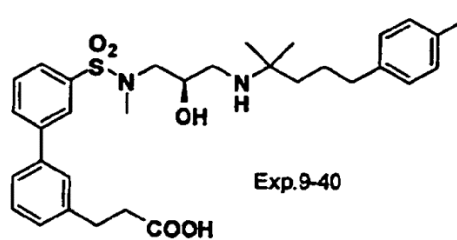
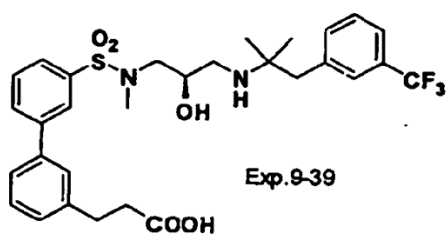
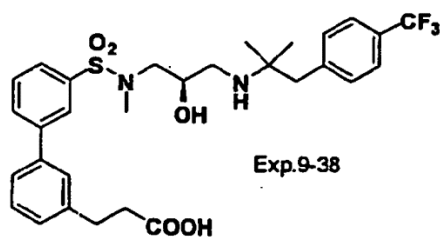
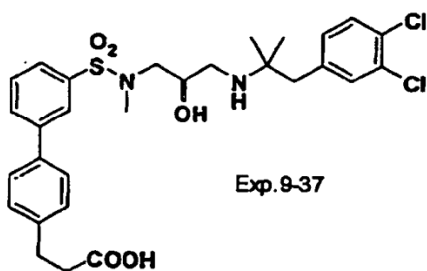
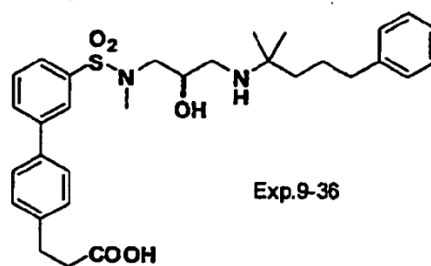
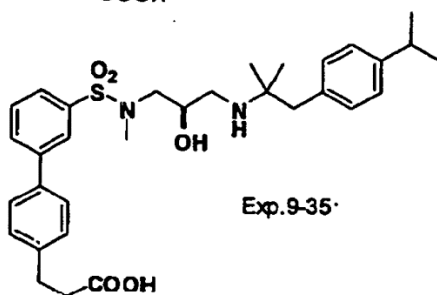
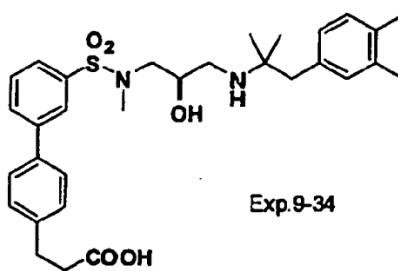
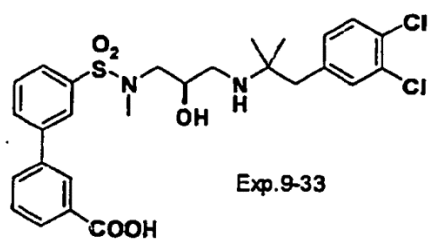
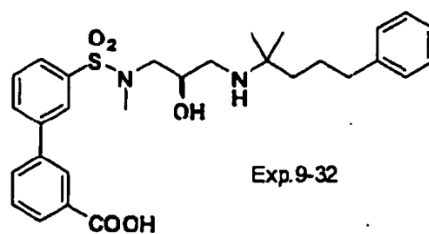
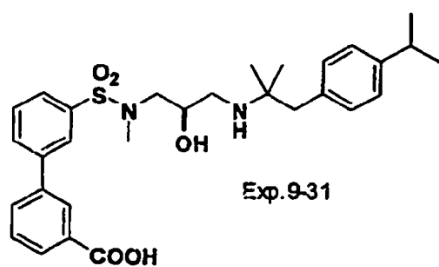
Exp.	SM1	AM	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
9-125	Exp. 1-30	am12	B	1,28	561
9-126	Exp. 1-37	am9	B	1,25	538
9-127	Exp. 1-37	am2	B	1,25	532
9-128	Exp. 1-37	am14	B	1,21	525
9-129	Exp. 1-37	am15	B	1,22	525
9-130	Exp. 1-37	am12	B	1,25	555
9-131	Exp. 1-37	am31	B	1,26	543
9-132	Exp. 1-32	am5	B	1,32	561
9-133	Exp. 1-32	am9	B	1,31	579
9-134	Exp. 1-32	am2	B	1,32	573
9-135	Exp. 1-32	am14	B	1,28	567
9-136	Exp. 1-32	am15	B	1,28	567
9-137	Exp. 1-32	am12	B	1,32	597
9-138	Exp. 1-32	am31	B	1,32	585
9-139	Exp. 1-36	am5	B	1,33	575
9-140	Exp. 1-36	am9	B	1,33	593
9-141	Exp. 1-36	am2	B	1,34	587
9-142	Exp. 1-36	am14	B	1,31	581
9-143	Exp. 1-36	am15	B	1,31	581
9-144	Exp. 1-36	am12	B	1,33	611
9-145	Exp. 1-33	am12	B	1,28	582
9-146	Exp. 1-33	am31	B	1,28	569
9-147	Exp. 1-33	am32	B	1,32	581
9-148	Exp. 1-63	am5	B	1,31	622
9-149	Exp. 1-63	am9	B	1,27	640
9-150	Exp. 1-63	am2	B	1,3	634
9-151	Exp. 1-63	am14	B	1,25	628
9-152	Exp. 1-63	am15	B	1,25	628
9-153	Exp. 1-63	am12	B	1,3	658
9-154	Exp. 1-63	am19	B	0,86	623
9-155	Exp. 1-64	am5	B	1,36	622
9-156	Exp. 1-64	am9	B	1,36	641
9-157	Exp. 1-64	am2	B	1,37	634
9-158	Exp. 1-64	am15	B	1,37	628
9-159	Exp. 1-62	am5	B	1,24	588
9-160	Exp. 1-62	am9	B	1,25	606
9-161	Exp. 1-62	am2	B	1,28	600
9-162	Exp. 1-62	am15	B	1,24	594
9-163	Exp. 1-65	am5	B	1,22	622
9-164	Exp. 1-65	am9	B	1,22	640
9-165	Exp. 1-42	am5	B	1,35	573
9-166	Exp. 1-42	am9	B	1,36	591
9-167	Exp. 1-42	am2	B	1,37	585
9-168	Exp. 1-58	am9	B	1,31	600
9-169	Exp. 1-61	am14	B	1,32	628
9-170	Exp. 1-61	am2	B	1,36	634
9-171	Exp. 1-53	am2	B	1,43	606
9-172	Exp. 1-53	am5	B	1,42	594
9-173	Exp. 1-67	am5	B	1,25	529
9-174	Exp. 1-67	am9	B	1,24	547
9-175	Exp. 1-67	am2	B	1,27	541
9-176	Exp. 1-67	am14	B	1,22	535
9-177	Exp. 1-67	am15	B	1,21	535
9-178	Exp. 1-67	am12	B	1,27	565
9-179	Exp. 1-55	am5	B	1,34	547
9-180	Exp. 1-68	am5	A	3,27	546

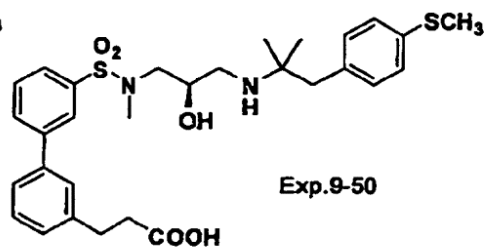
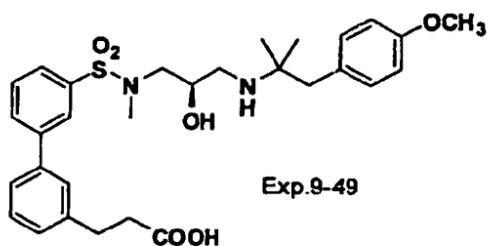
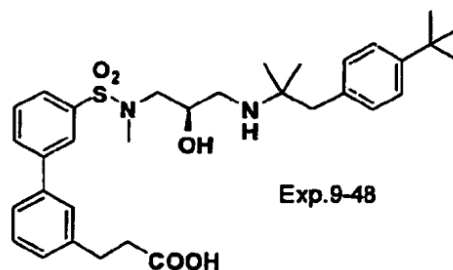
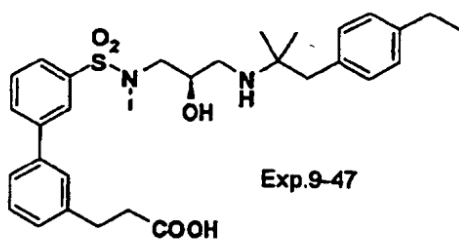
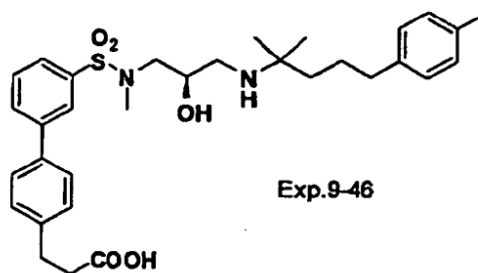
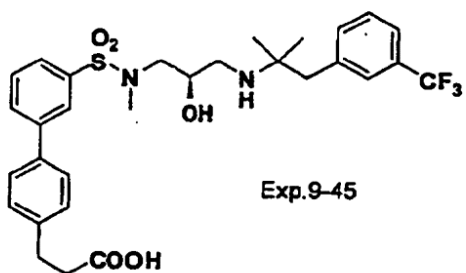
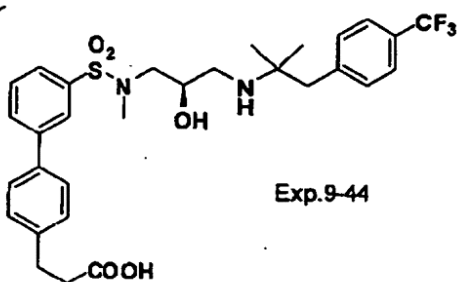
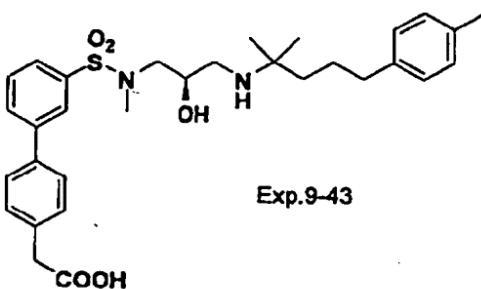
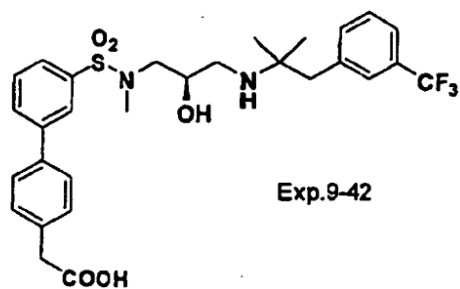
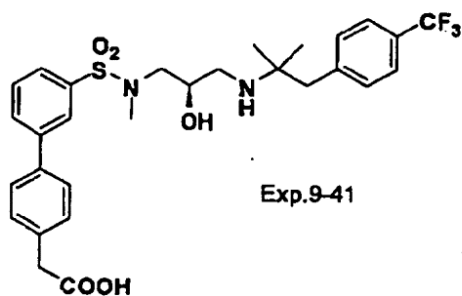
A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 9-1 a 9-180 (Exp. 9-1 a Exp. 9-180).

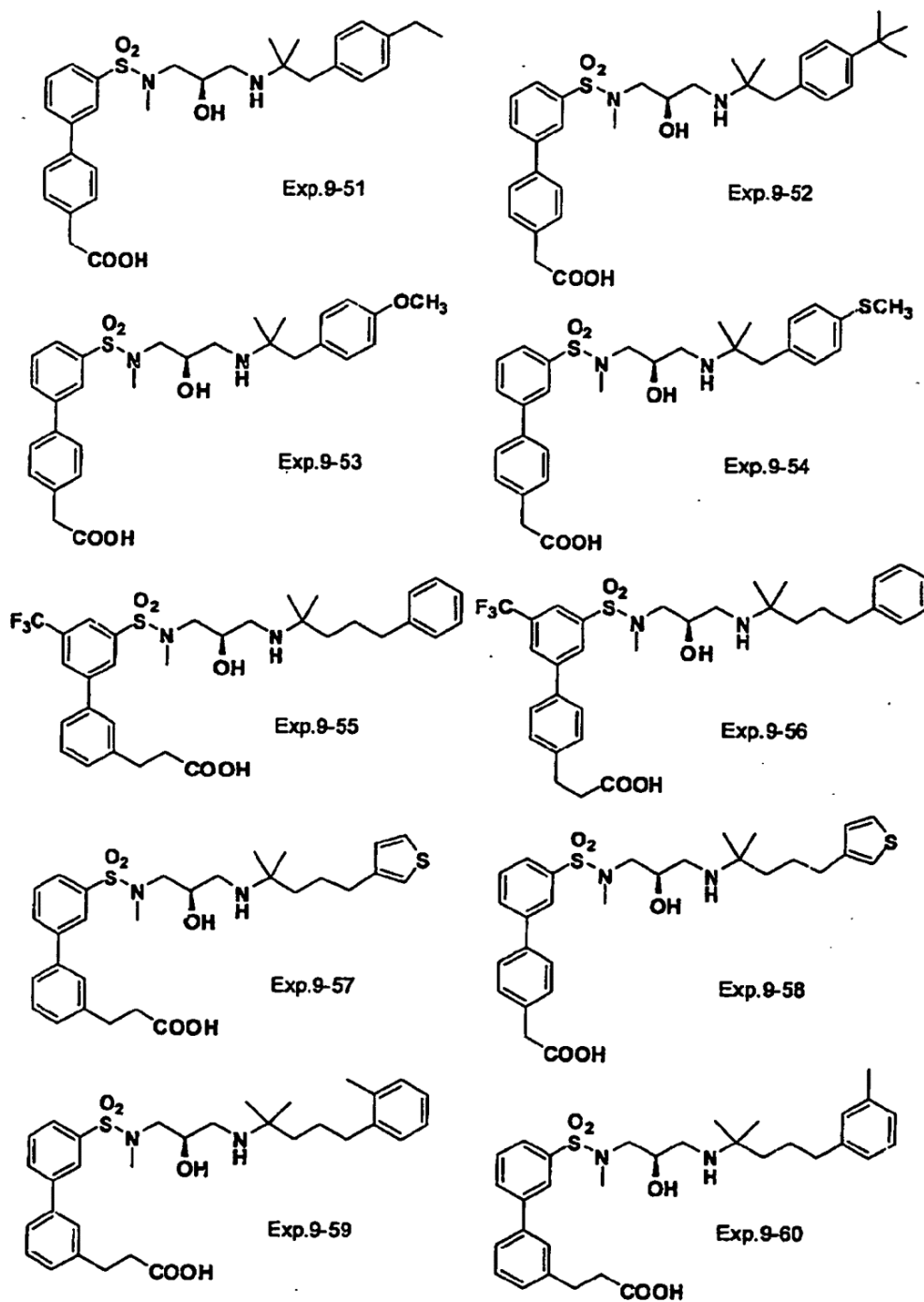


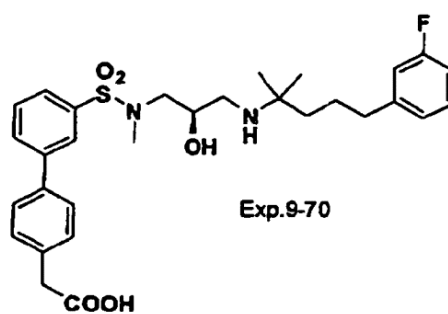
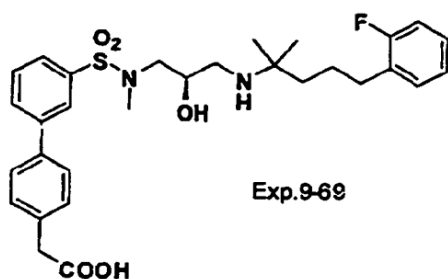
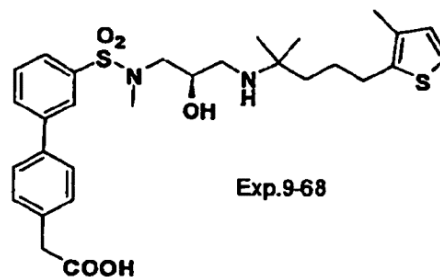
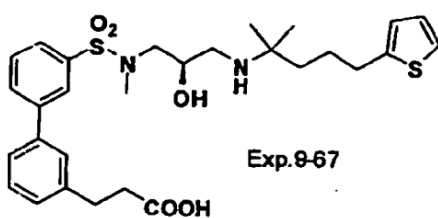
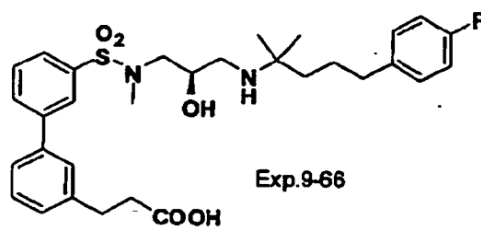
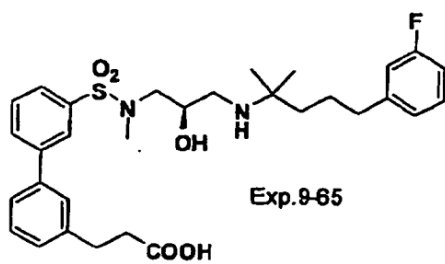
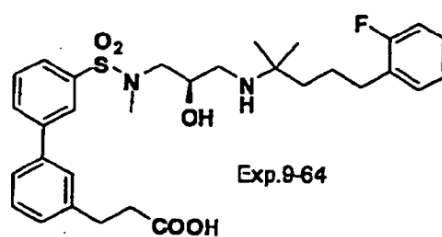
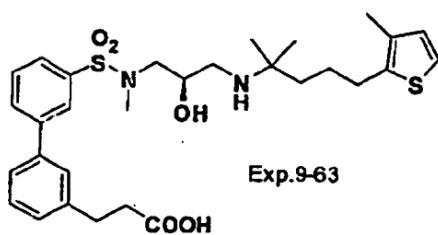
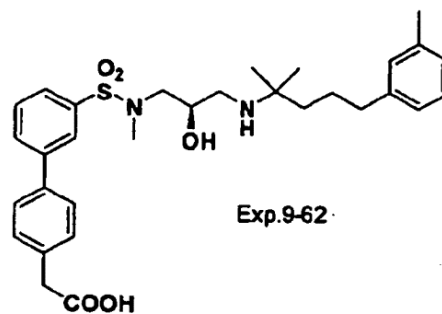
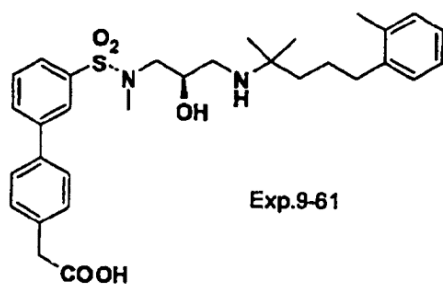


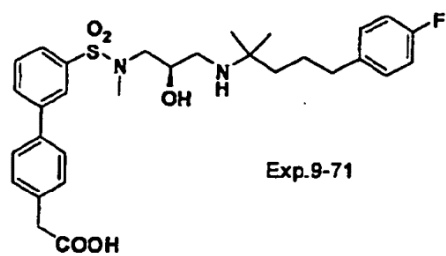




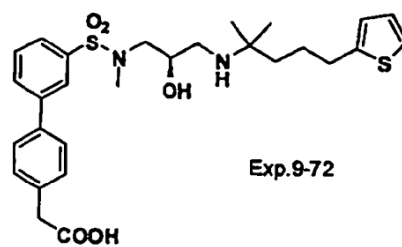




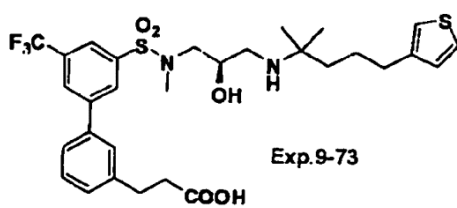




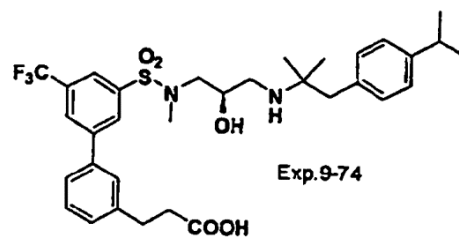
Exp. 9-71



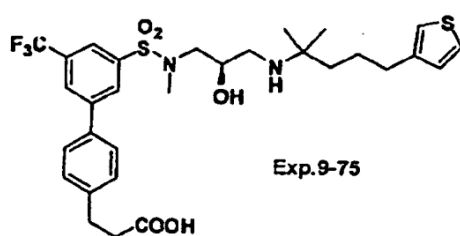
Exp. 9-72



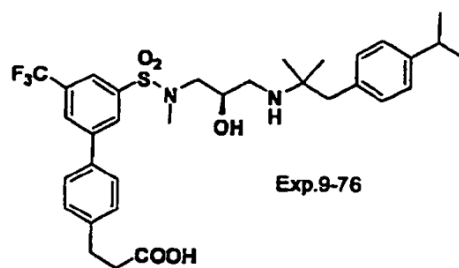
Exp. 9-73



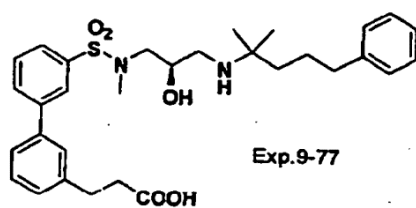
Exp. 9-74



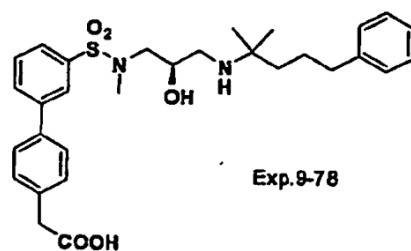
Exp. 9-75



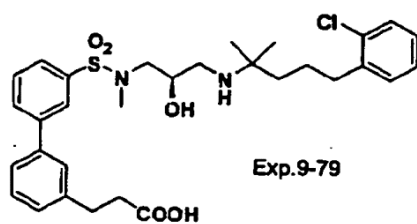
Exp. 9-76



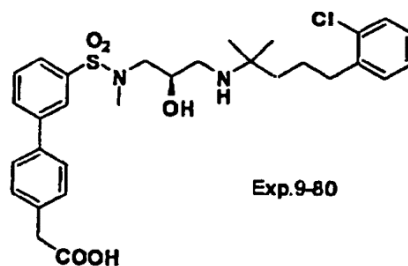
Exp. 9-77



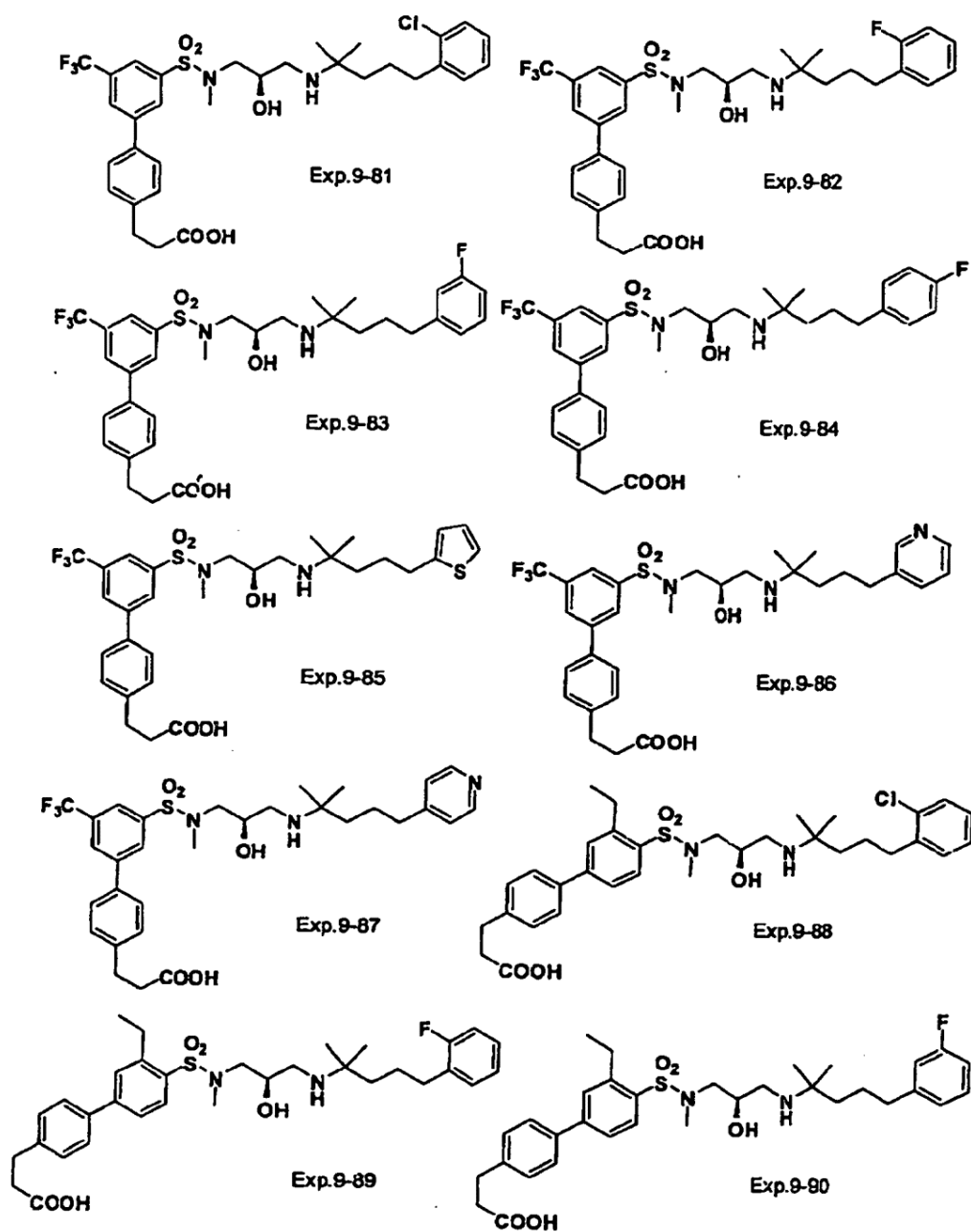
Exp. 9-78

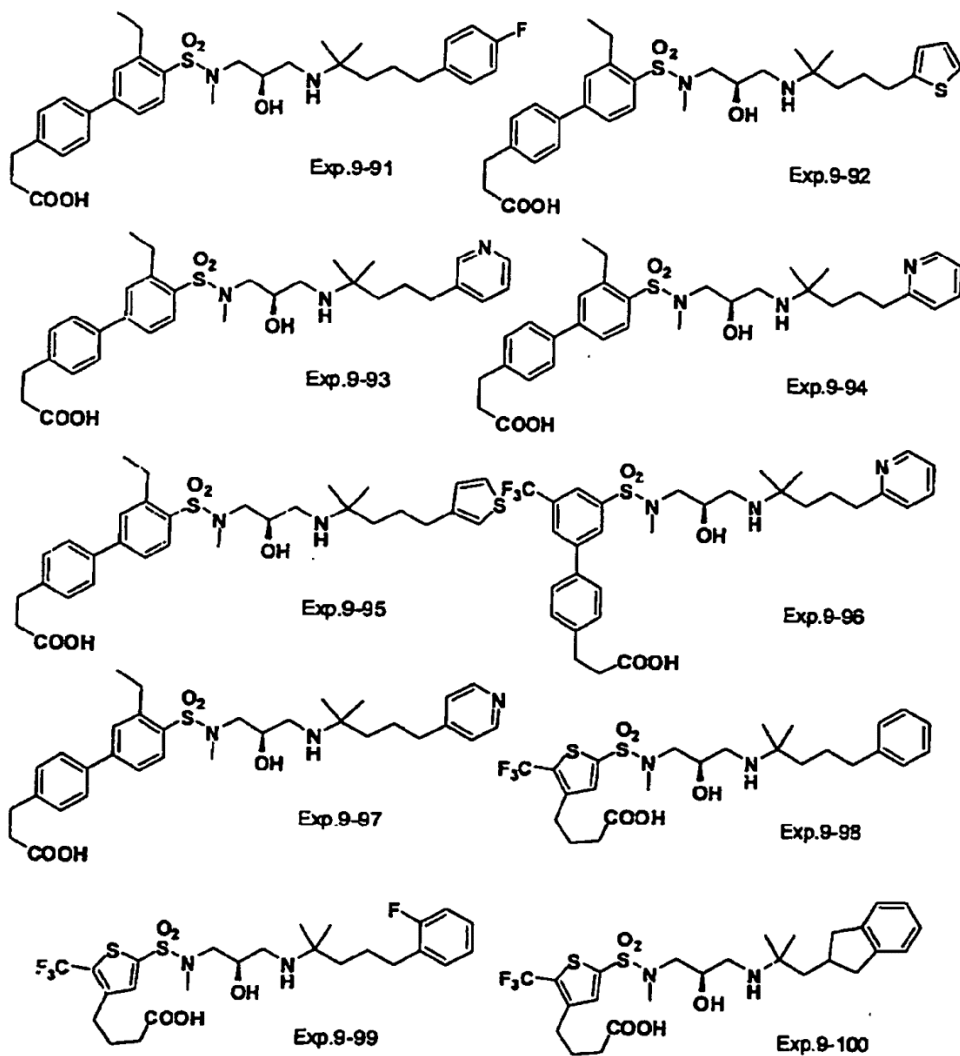


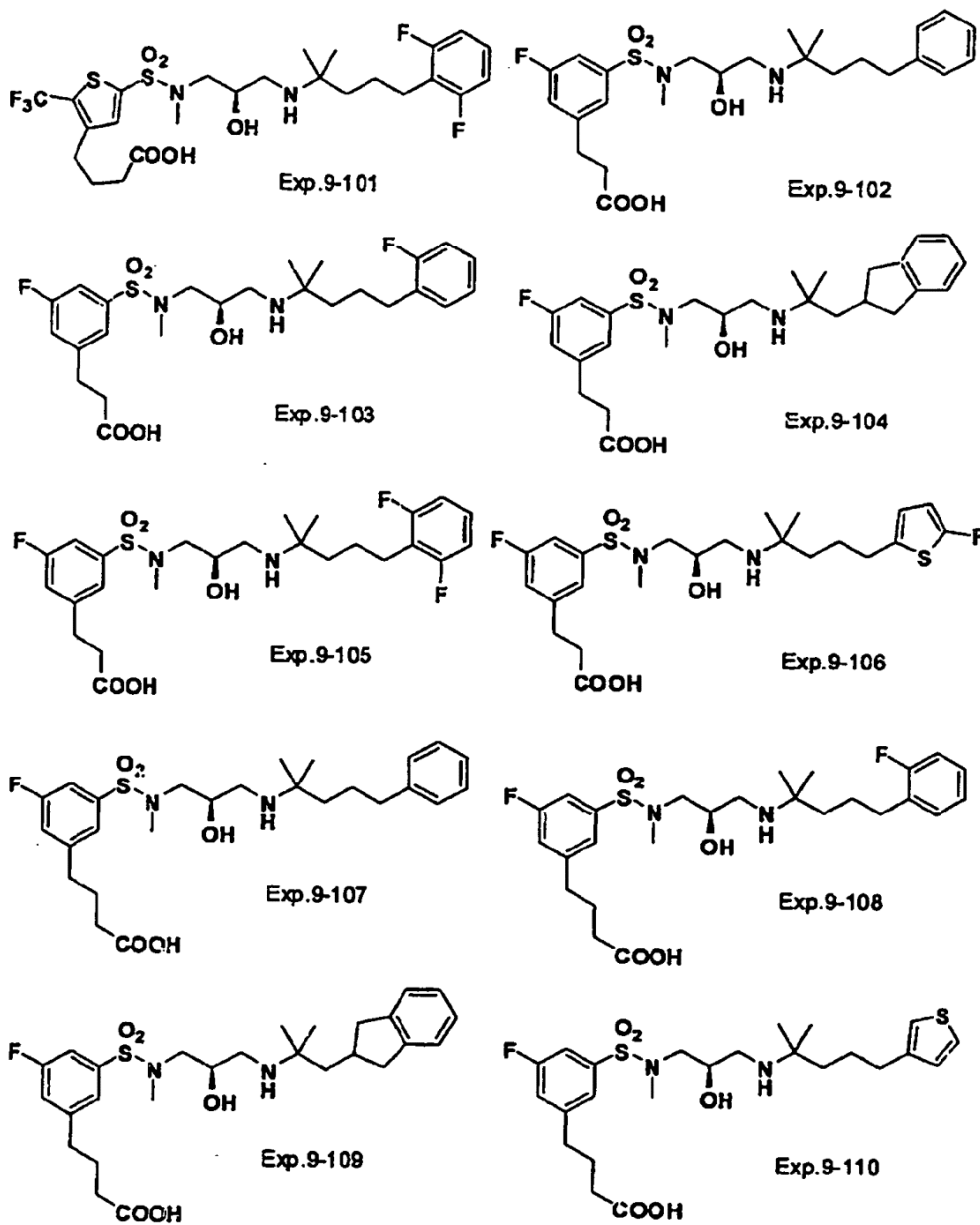
Exp. 9-79

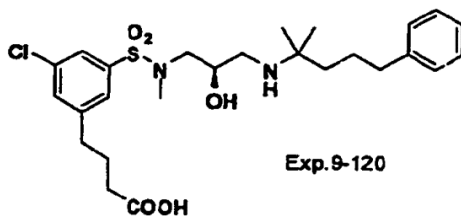
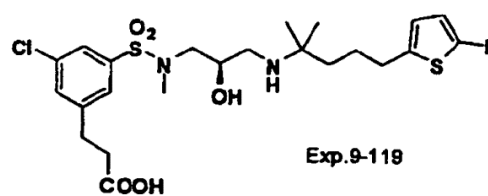
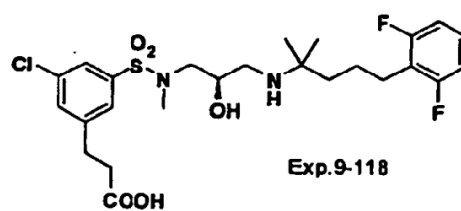
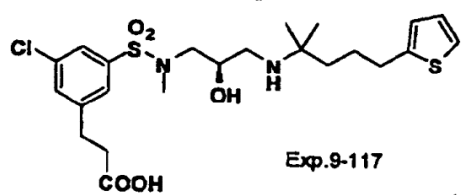
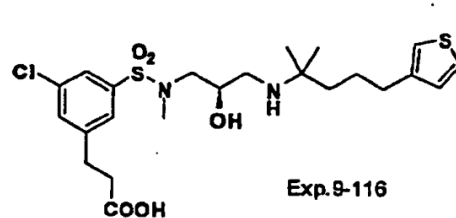
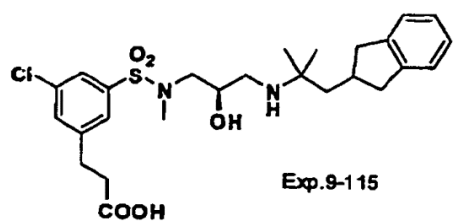
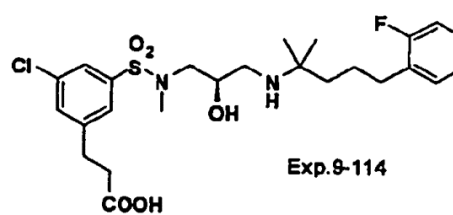
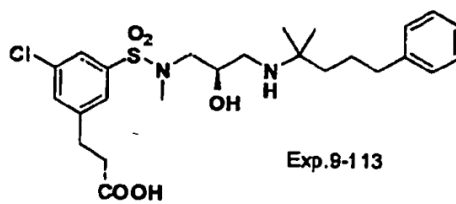
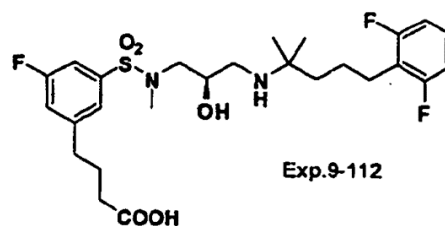
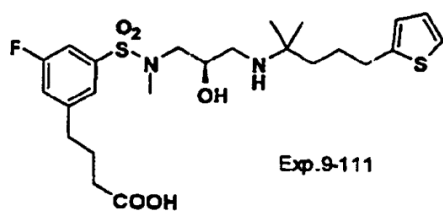


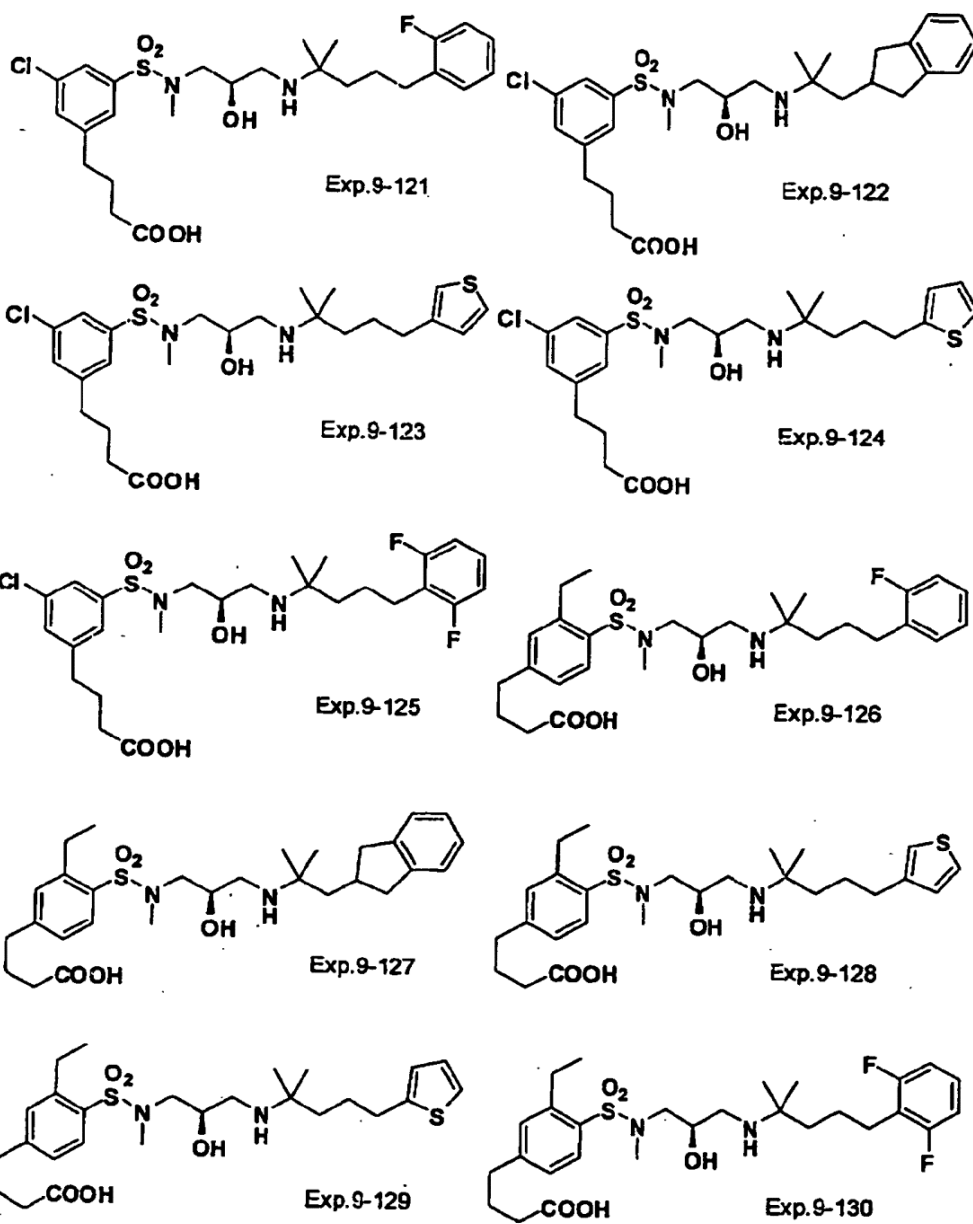
Exp. 9-80

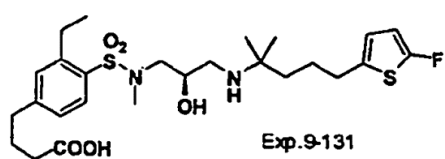




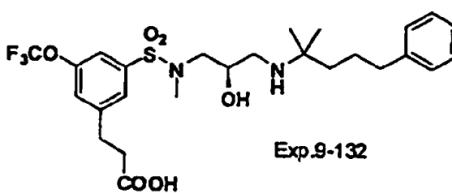




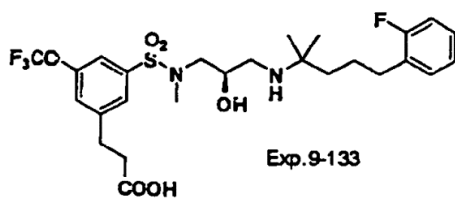




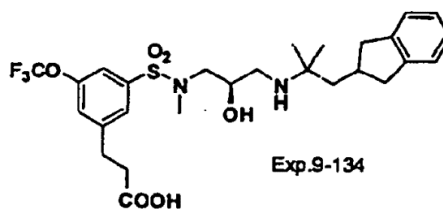
Exp. 9-131



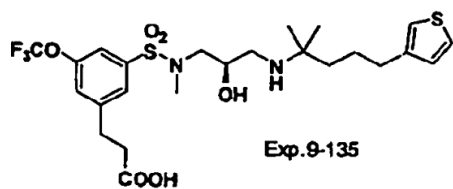
Exp. 9-132



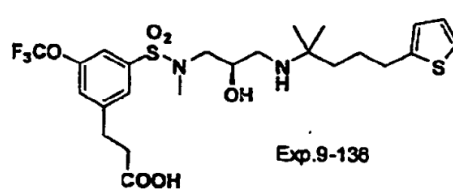
Exp. 9-133



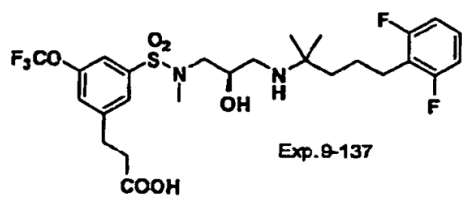
Exp. 9-134



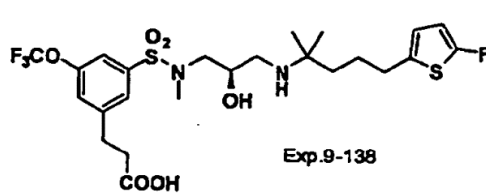
Exp. 9-135



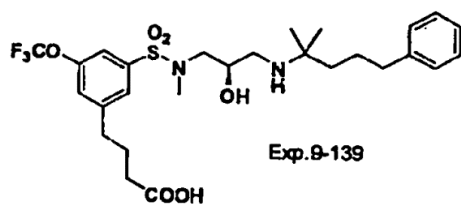
Exp. 9-136



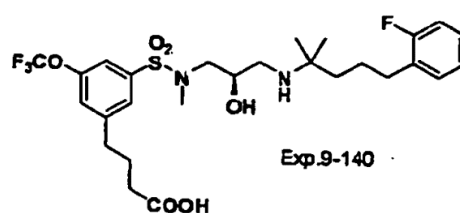
Exp. 9-137



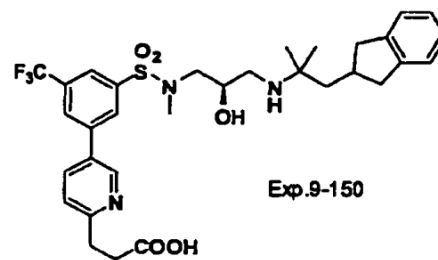
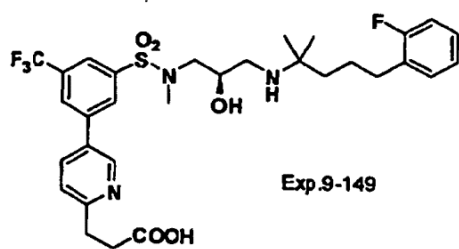
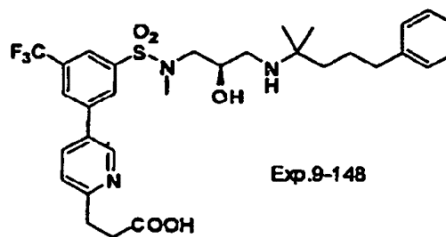
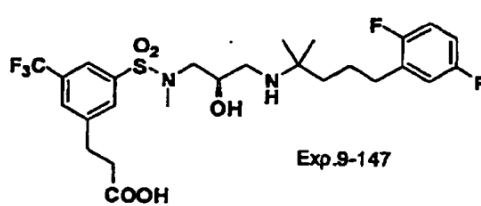
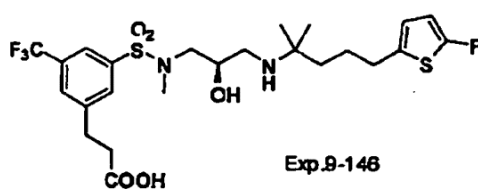
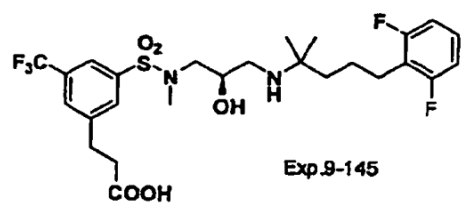
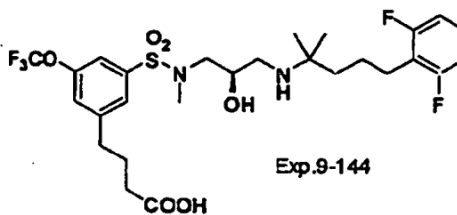
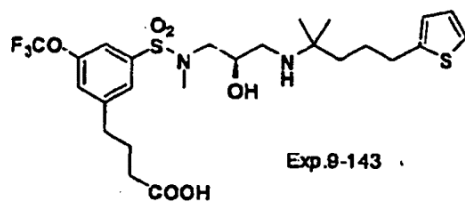
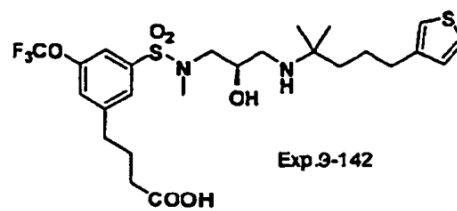
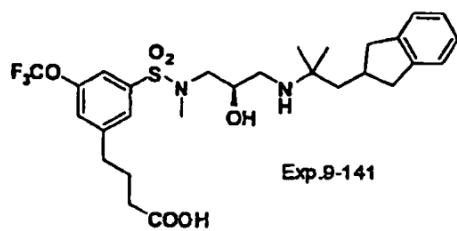
Exp. 9-138

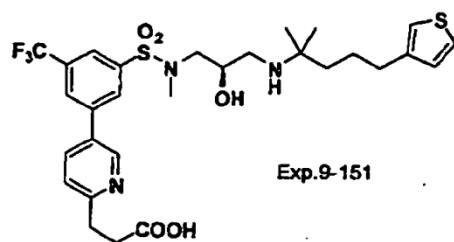


Exp. 9-139

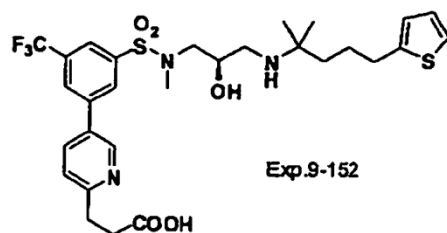


Exp. 9-140

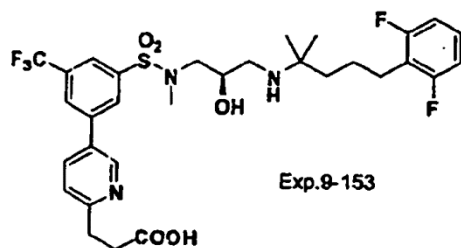




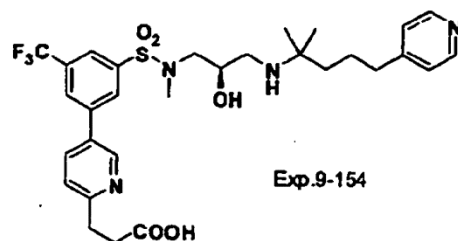
Exp. 9-151



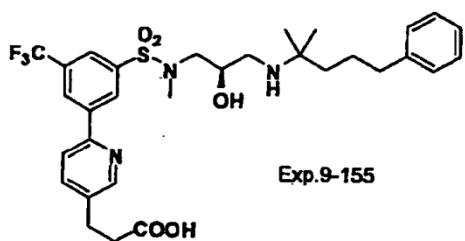
Exp. 9-152



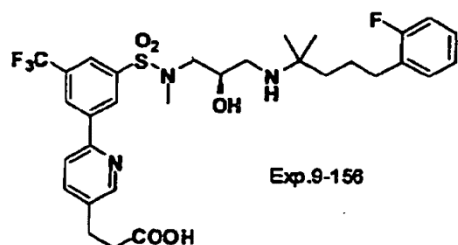
Exp. 9-153



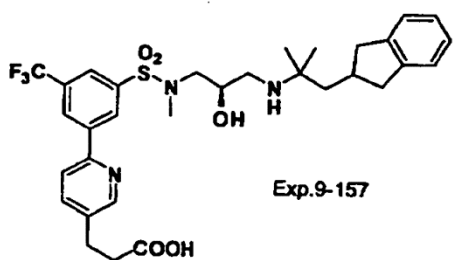
Exp. 9-154



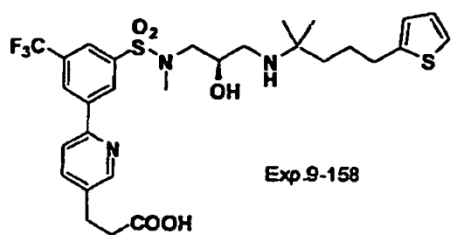
Exp. 9-155



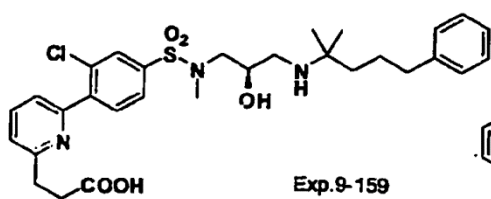
Exp. 9-156



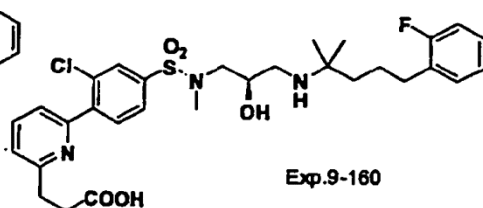
Exp. 9-157



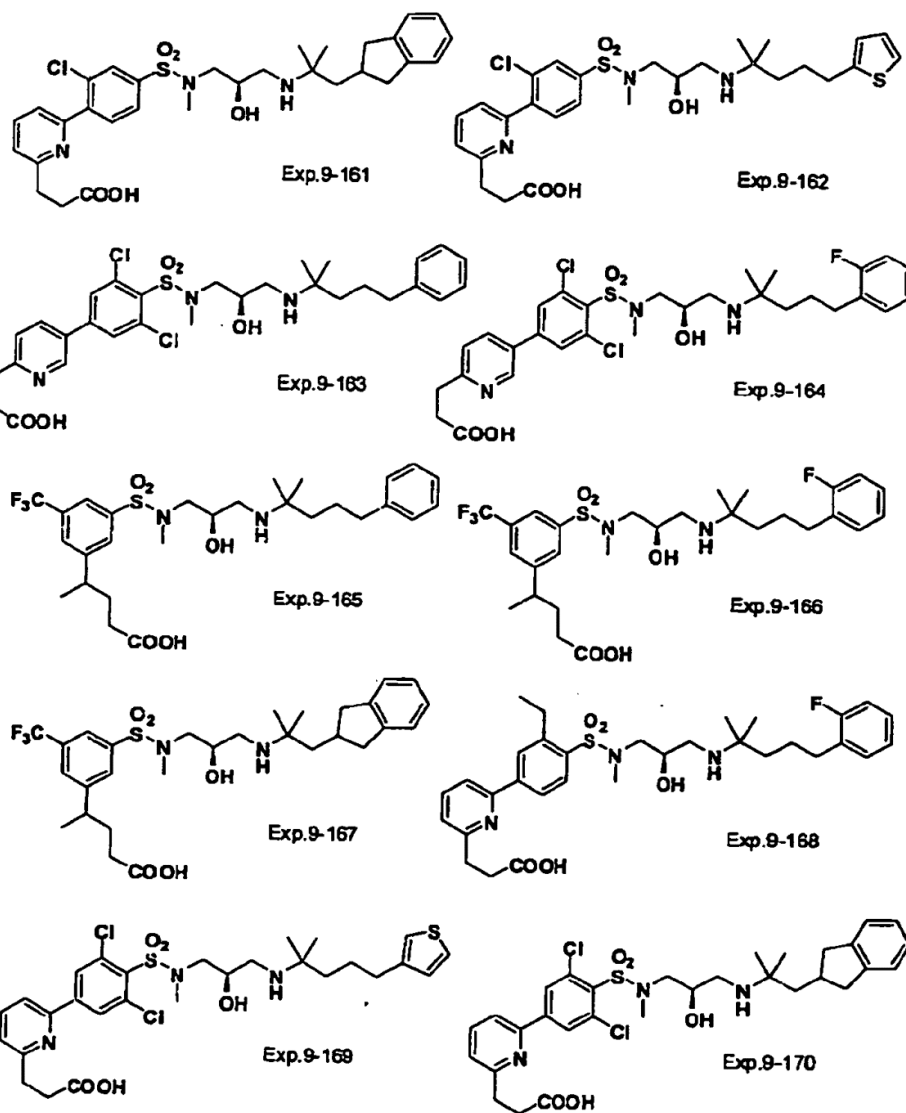
Exp. 9-158

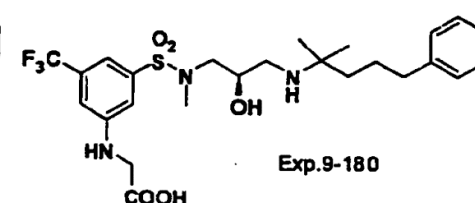
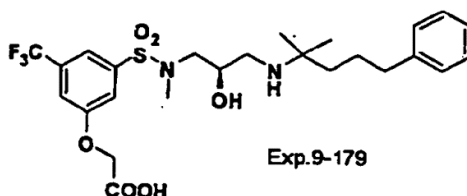
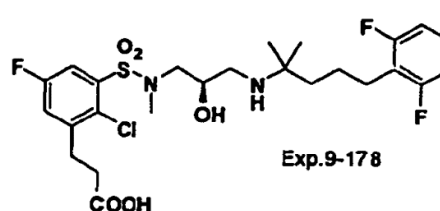
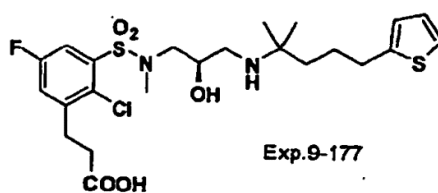
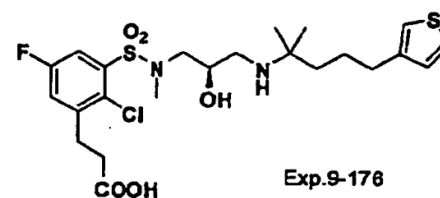
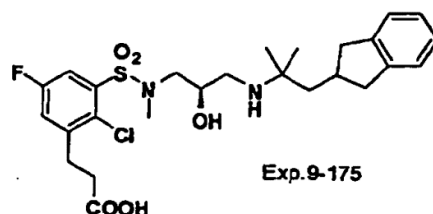
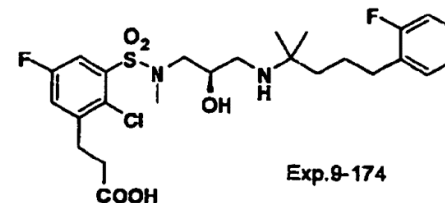
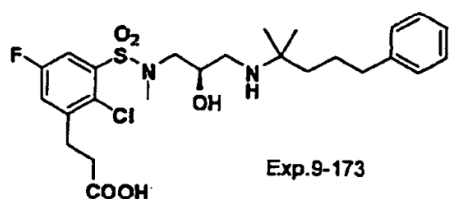
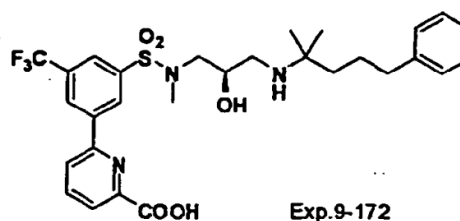
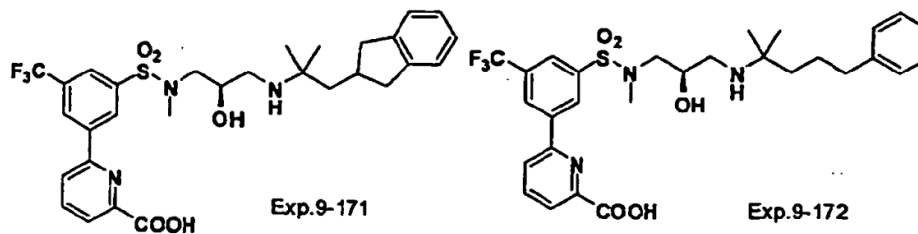


Exp. 9-159



Exp. 9-160





[Ejemplo 9-1] ácido (R)-3-(2-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-3-il)propiónico

[Ejemplo 9-2] ácido (R)-3-(2-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-3-il)propiónico

[Ejemplo 9-3] ácido (R)-3-(3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)propiónico

[Ejemplo 9-4] ácido (R)-3-(3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)propiónico

[Ejemplo 9-5] ácido (R)-3-(6-(3-etil-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico

[Ejemplo 9-6] ácido (R)-3-(6-(3-etil-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico

[Ejemplo 9-7] ácido (R)-3-(6-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-etilfenil)piridin-2-il)propiónico

- [Ejemplo 9-3] ácido (R)-4-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 5 [Ejemplo 9-9] ácido (R)-4-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-10] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(5-(2-clorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 10 [Ejemplo 9-11] ácido (R)-4-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-12] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 15 [Ejemplo 9-13] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(5-(3-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-14] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(5-(4-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 20 [Ejemplo 9-15] ácido (R)-4-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 25 [Ejemplo 9-16] ácido (R)-4-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-17] ácido (R)-4-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-4-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 30 [Ejemplo 9-18] ácido (R)-4-(2-cloro-5-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)butanoico
- [Ejemplo 9-19] ácido (R)-4-(2-cloro-5-(N-(3-(5-(4-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)butanoico
- 35 [Ejemplo 9-20] ácido (R)-4-(2-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)butanoico
- [Ejemplo 9-21] ácido (R)-4-(2-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)butanoico
- 40 [Ejemplo 9-22] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 45 [Ejemplo 9-23] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-24] ácido (R)-3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 50 [Ejemplo 9-25] ácido (R)-3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-26] 3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 55 [Ejemplo 9-27] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 60 [Ejemplo 9-28] ácido (R)-3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)benzoico
- [Ejemplo 9-29] ácido (R)-2-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)acético
- 65

	[Ejemplo 9-30]	ácido	(R)-3'-(N-(3-(1-(3,4-dimetilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
5	[Ejemplo 9-31]	ácido	(R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(1-(4-isopropilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
	[Ejemplo 9-32]	ácido	(R)-3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
10	[Ejemplo 9-33]	ácido	(R)-3'-(N-(3-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-carboxílico
15	[Ejemplo 9-34]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3,4-dimetilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
	[Ejemplo 9-35]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(1-(4-isopropilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
20	[Ejemplo 9-36]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
	[Ejemplo 9-37]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
25	[Ejemplo 9-38]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(4-trifluorometilfenil)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
30	[Ejemplo 9-39]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(3-trifluorometilfenil)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
	[Ejemplo 9-40]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(4-metilfenil)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
35	[Ejemplo 9-41]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(4-trifluorometilfenil)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
	[Ejemplo 9-42]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(3-trifluorometilfenil)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
40	[Ejemplo 9-43]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(4-metilfenil)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
45	[Ejemplo 9-44]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(4-trifluorometilfenil)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
	[Ejemplo 9-45]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(3-trifluorometilfenil)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
50	[Ejemplo 9-46]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(4-metilfenil)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
	[Ejemplo 9-47]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-etilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
55	[Ejemplo 9-48]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-tert-butilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
60	[Ejemplo 9-49]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(1-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
	[Ejemplo 9-50]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(4-metiltiofenil)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
65	[Ejemplo 9-51]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(3-(1-(4-etilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético

	[Ejemplo 9-52]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(3-(1-(4-tert-butilfenil)-2-metilpropan-2-ilaminc)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
5	[Ejemplo 9-53]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(1-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
	[Ejemplo 9-54]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-1-(4-metiltiofenil)propan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
10	[Ejemplo 9-55]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
	[Ejemplo 9-56]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
15	[Ejemplo 9-57]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
20	[Ejemplo 9-58]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
	[Ejemplo 9-59]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(2-metilfenil)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
25	[Ejemplo 9-60]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(3-metilfenil)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
	[Ejemplo 9-61]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(2-metilfenil)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
30	[Ejemplo 9-62]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(3-metilfenil)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
35	[Ejemplo 9-63]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(3-metiltiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
	[Ejemplo 9-64]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
40	[Ejemplo 9-65]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(3-(5-(3-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
	[Ejemplo 9-66]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(3-(5-(4-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
45	[Ejemplo 9-67]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
50	[Ejemplo 9-68]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(3-metiltiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
	[Ejemplo 9-69]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
55	[Ejemplo 9-70]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(3-(5-(3-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
	[Ejemplo 9-71]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(3-(5-(4-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
60	[Ejemplo 9-72]	ácido	(R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
65	[Ejemplo 9-73]	ácido	(R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico

- [Ejemplo 9-74] ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(1-(4-isopropilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propiónico
- 5 [Ejemplo 9-75] ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 9-76] ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(1-(4-isopropilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- 10 [Ejemplo 9-77] ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 9-78] ácido (R)-2-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
- 15 [Ejemplo 9-79] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(5-(2-clorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-3-il)propiónico
- [Ejemplo 9-80] ácido (R)-2-(3'-(N-(3-(5-(2-clorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)acético
- 20 [Ejemplo 9-81] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(5-(2-clorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- 25 [Ejemplo 9-82] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 9-83] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(5-(3-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- 30 [Ejemplo 9-84] ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(5-(4-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 9-85] ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- 35 [Ejemplo 9-86] ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- 40 [Ejemplo 9-87] ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-4-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 9-88] ácido (R)-3-(4'-(N-(3-(5-(2-clorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3'-etilbifenil-4-il)propiónico
- 45 [Ejemplo 9-89] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 9-90] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(3-(5-(3-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 50 [Ejemplo 9-91] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(3-(5-(4-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 55 [Ejemplo 9-92] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 9-93] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 60 [Ejemplo 9-94] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 9-95] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- 65

- [Ejemplo 9-96] ácido (R)-3-(3'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propiónico
- 5 [Ejemplo 9-97] ácido (R)-3-(3'-etil-4'-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-4-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)bifenil-4-il)propiónico
- [Ejemplo 9-98] ácido (R)-4-(5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)tiofen-3-il)butanoico
- 10 [Ejemplo 9-99] ácido (R)-4-(5-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)tiofen-3-il)butanoico
- [Ejemplo 9-100] ácido (R)-4-(5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)tiofen-3-il)butanoico
- 15 [Ejemplo 9-101] ácido (R)-4-(5-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)tiofen-3-il)butanoico
- [Ejemplo 9-102] ácido (R)-3-(3-fluoro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- 20 [Ejemplo 9-103] ácido (R)-3-(3-fluoro-5-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-104] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorofenil)propiónico
- 25 [Ejemplo 9-105] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorofenil)propiónico
- 30 [Ejemplo 9-106] ácido (R)-3-(3-fluoro-5-(N-(3-(5-(5-fluorotiofen-2-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-107] ácido (R)-4-(3-fluoro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- 35 [Ejemplo 9-108] ácido (R)-4-(3-fluoro-5-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-109] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorofenil)butanoico
- 40 [Ejemplo 9-110] ácido (R)-4-(3-fluoro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- 45 [Ejemplo 9-111] ácido (R)-4-(3-fluoro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-112] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorofenil)butanoico
- 50 [Ejemplo 9-113] ácido (R)-3-(3-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-114] ácido (R)-3-(3-cloro-5-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- 55 [Ejemplo 9-115] ácido (R)-3-(3-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- 60 [Ejemplo 9-116] ácido (R)-3-(3-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-117] ácido (R)-3-(3-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- 65

- [Ejemplo 9-118] ácido (R)-3-(3-cloro-5-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- 5 [Ejemplo 9-119] ácido (R)-3-(3-cloro-5-(N-(3-(5-(5-fluorotiofen-2-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-120] ácido (R)-4-(3-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- 10 [Ejemplo 9-121] ácido (R)-4-(3-cloro-5-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-122] ácido (R)-4-(3-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- 15 [Ejemplo 9-123] ácido (R)-4-(3-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-124] ácido (R)-4-(3-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- 20 [Ejemplo 9-125] ácido (R)-4-(3-cloro-5-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-126] ácido (R)-4-(3-etil-4-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- 25 [Ejemplo 9-127] ácido (R)-4-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-etilfenil)butanoico
- 30 [Ejemplo 9-128] ácido (R)-4-(3-etil-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-129] ácido (R)-4-(3-etil-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- 35 [Ejemplo 9-130] ácido (R)-4-(4-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-etilfenil)butanoico
- [Ejemplo 9-131] ácido (R)-4-(3-etil-4-(N-(3-(5-(5-fluorotiofen-2-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- 40 [Ejemplo 9-132] ácido (R)-3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propiónico
- 45 [Ejemplo 9-133] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-134] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propiónico
- 50 [Ejemplo 9-135] ácido (R)-3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-136] ácido (R)-3-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propiónico
- 55 [Ejemplo 9-137] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propiónico
- 60 [Ejemplo 9-138] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(5-fluorotiofen-2-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-139] ácido (R)-4-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)butanoico
- 65

- [Ejemplo 9-140] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)butanoico
- 5 [Ejemplo 9-141] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-142] ácido (R)-4-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)butanoico
- 10 [Ejemplo 9-143] ácido (R)-4-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)butanoico
- [Ejemplo 9-144] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometoxi)fenil)butanoico
- 15 [Ejemplo 9-145] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-146] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(5-fluorotiofen-2-il)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico
- 20 [Ejemplo 9-147] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2,5-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-148] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 25 [Ejemplo 9-149] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 30 [Ejemplo 9-150] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- [Ejemplo 9-151] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 35 [Ejemplo 9-152] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- [Ejemplo 9-153] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 40 [Ejemplo 9-154] ácido (R)-3-(5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(piridin-4-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 45 [Ejemplo 9-155] ácido (R)-3-(6-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)propiónico
- [Ejemplo 9-156] ácido (R)-3-(6-(3-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)propiónico
- 50 [Ejemplo 9-157] ácido (R)-3-(6-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)propiónico
- [Ejemplo 9-158] ácido (R)-3-(6-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)propiónico
- 55 [Ejemplo 9-159] ácido (R)-3-(6-(2-cloro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 60 [Ejemplo 9-160] ácido (R)-3-(6-(2-cloro-4-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- [Ejemplo 9-161] ácido (R)-3-(6-(2-cloro-4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 65

- [Ejemplo 9-162] ácido (R)-3-(6-(2-cloro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 5 [Ejemplo 9-163] ácido (R)-3-(5-(3,5-dicloro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- [Ejemplo 9-164] ácido (R)-3-(5-(3,5-dicloro-4-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 10 [Ejemplo 9-165] ácido 4-(3-(N-((R)-2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- [Ejemplo 9-166] ácido 4-(3-(N-((R)-3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- 15 [Ejemplo 9-167] ácido 4-(3-(N-((R)-3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- [Ejemplo 9-168] ácido (R)-3-(6-(3-etil-4-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 20 [Ejemplo 9-169] ácido (R)-3-(6-(3,5-dicloro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- [Ejemplo 9-170] ácido (R)-3-(6-(3,5-dicloro-4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)propiónico
- 25 [Ejemplo 9-171] ácido (R)-6-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)picolínico
- 30 [Ejemplo 9-172] ácido (R)-6-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)picolínico
- [Ejemplo 9-173] ácido (R)-3-(2-cloro-5-fluoro-3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- 35 [Ejemplo 9-174] ácido (R)-3-(2-cloro-5-fluoro-3-(N-(3-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-175] ácido (R)-3-(2-cloro-3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorofenil)propiónico
- 40 [Ejemplo 9-176] ácido (R)-3-(2-cloro-5-fluoro-3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-3-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- 45 [Ejemplo 9-177] ácido (R)-3-(2-cloro-5-fluoro-3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-(tiofen-2-il)pentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 9-178] ácido (R)-3-(2-cloro-3-(N-(3-(5-(2,6-difluorofenil)-2-metilpentan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-fluorofenil)propiónico
- 50 [Ejemplo 9-179] ácido (R)-2-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)feniloxi)acético
- [Ejemplo 9-180] ácido (R)-2-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenilamino)acético
- 55 [Ejemplo 10-1]
- 60 Ácido (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico
- (Etapas A) Síntesis de (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo
- 65

Una solución de tolueno 0,1 M (4 ml) que comprendía (R)-3-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida (Exp. 2-35) se disolvió en dioxano (4 ml) y se le añadió trisdibencilidenoacetonaaluminio (0) (Ald, 55 mg), tri-tert-butilfosfinatetrafluoroborato (Ald, 46,4 mg), carbonato de cesio (WAKO, 312,8 mg) y acrilato de etilo (es1, Ald, 1,164 ml) seguidos por agitación a 100°C durante 9 horas. Después de someter a la mezcla a una columna ChemElute (fabricada por VARIAN), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a destilación a presión reducida para eliminar el disolvente y, por lo tanto, el compuesto diana (372,4 mg) se obtuvo como producto en bruto.
LCMS: Método B, tiempo de retención 1,57 minutos, (ES+) 583

- 10 (Etapa B) Síntesis de (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propionato de etilo

El compuesto obtenido a partir del ejemplo 10-1 etapa A (372,4 mg) se disolvió en metanol (3 ml), y se le añadió carbón activado con paladio al 10% (MERCK, 20 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 día a temperatura ambiente. Con purificación mediante filtración, se obtuvo el compuesto diana (348,8 mg).

LCMS: Método B, tiempo de retención 1,54 minutos, (ES+) 585

- 20 (Etapa C) Síntesis de ácido (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico

Según el método del ejemplo 3-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto obtenido a partir del ejemplo 10-1 etapa B.

- 25 [Ejemplo 10-2 a 33]

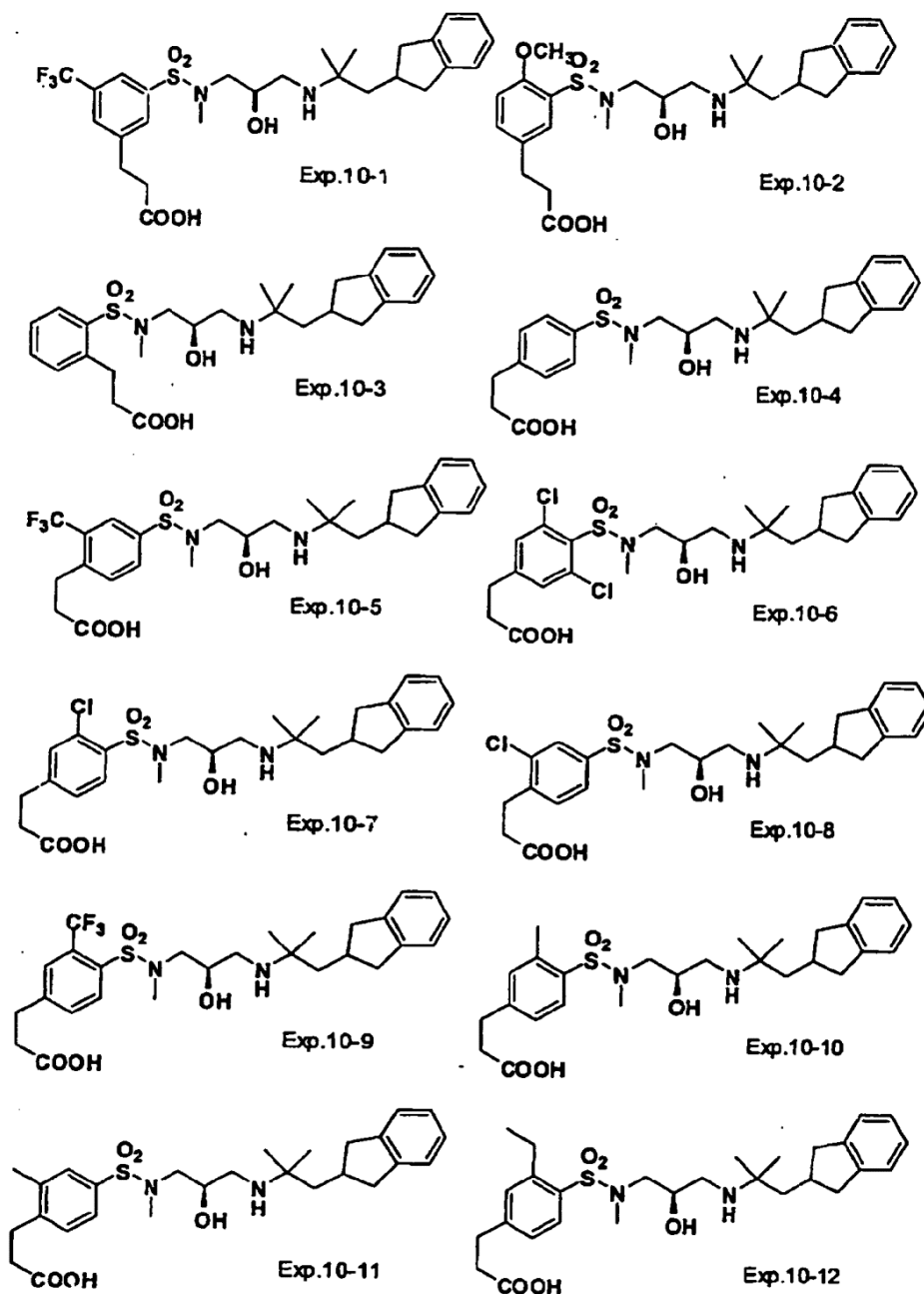
El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 10-1 con combinaciones mostradas en la tabla 10 [en la tabla, es1 indica acrilato de etilo, es2 indica 3-butenato de isobutilo, es3 indica 4-pentenoato de etilo, es4 indica 5-hexenoato de metilo, y es5 indica 3,3-dimetil 4-pentenoato de metilo], excepto que se utilizaron SM2 y ES en lugar de Exp. 2-35 y es1, respectivamente.

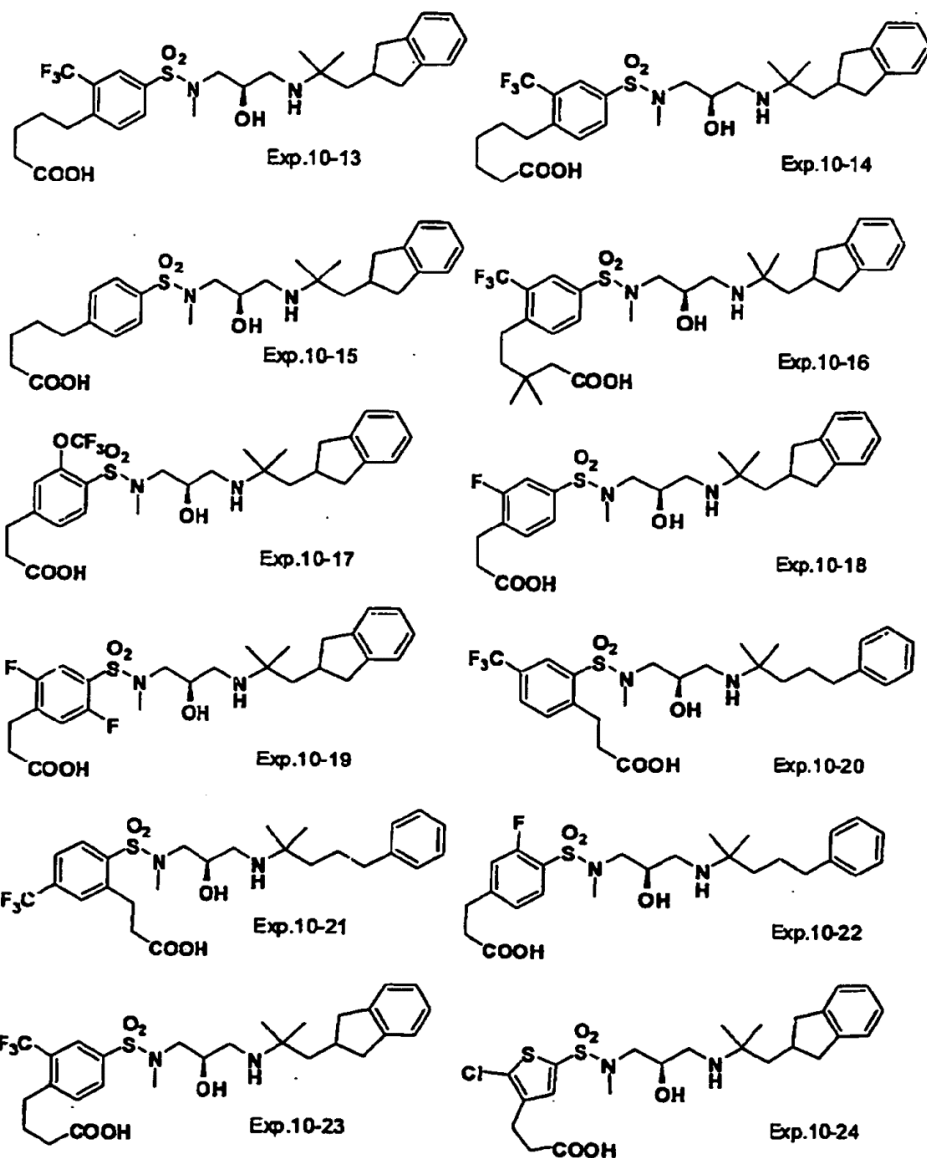
[Tabla 10]

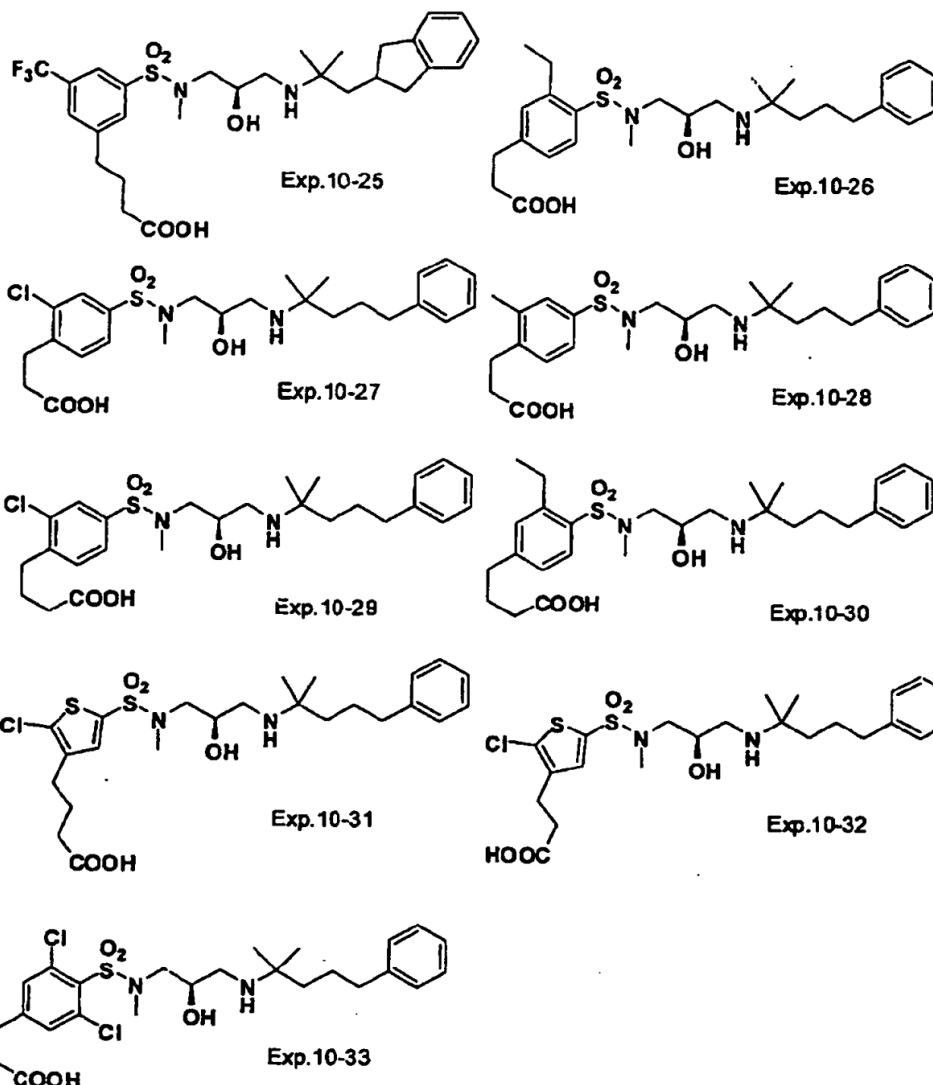
Exp.	SM2	ES	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
10-1	Exp. 2-35	es1	B	1,43	557
10-2	Exp. 2-38	es1	B	1,24	519
10-3	Exp. 2-4	es1	B	1,23	489
10-4	Exp. 2-6	es1	B	1,25	489
10-5	Exp. 2-27	es1	B	1,25	557
10-6	Exp. 2-18	es1	B	1,21	557
10-7	Exp. 2-23	es1	B	1,17	523
10-8	Exp. 2-24	es1	B	1,26	523
10-9	Exp. 2-26	es1	B	1,24	557
10-10	Exp. 2-20	es1	B	1,21	503
10-11	Exp. 2-21	es1	B	1,20	503
10-12	Exp. 2-16	es1	B	1,26	517
10-13	Exp. 2-27	es3	B	1,40	585
10-14	Exp. 2-27	es4	B	1,48	599
10-15	Exp. 2-6	es3	B	1,34	517
10-16	Exp. 2-27	es5	B	1,60	613
10-17	Exp. 2-28	es1	B	1,25	573
10-18	Exp. 2-31	es1	B	1,22	507
10-19	Exp. 2-29	es1	B	1,25	525
10-20	Exp. 2-33	es1	B	1,33	545
10-21	Exp. 2-34	es1	B	1,34	545
10-22	Exp. 2-30	es1	B	1,12	495
10-23	Exp. 2-27	es2	B	1,26	571
10-24	Exp. 2-39	es1	B	1,37	529
10-25	Exp. 2-35	es2	A	3,17	571
10-26	Exp. 2-17	es1	B	1,33	505
10-27	Exp. 2-25	es1	B	1,43	511
10-28	Exp. 2-22	es1	B	1,36	491
10-29	Exp. 2-25	es2	B	1,46	525

Exp.	SM2	ES	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
10-30	Exp. 2-17	es2	B	1,43	519
10-31	Exp. 2-42	es2	B	1,34	531
10-32	Exp. 2-42	es1	B	1,45	517
10-33	Exp. 2-19	es1	B	1,24	545

A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 10-1 a 10-33 (Exp. 10-1 a 10-33).







[Ejemplo 10-2] ácido (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4-metoxifenil)propiónico

[Ejemplo 10-3] ácido (R)-3-(2-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico

[Ejemplo 10-4] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico

[Ejemplo 10-5] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)propiónico

[Ejemplo 10-6] ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico

[Ejemplo 10-7] ácido (R)-3-(3-cloro-4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico

[Ejemplo 10-8] ácido (R)-3-(2-cloro-4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico

[Ejemplo 10-9] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3-(trifluorometil)fenil)propiónico

- [Ejemplo 10-10] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-metilfenil)propiónico
- 5 [Ejemplo 10-11] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-metilfenil)propiónico
- [Ejemplo 10-12] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-etilfenil)propiónico
- 10 [Ejemplo 10-13] ácido (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- [Ejemplo 10-14] ácido (R)-6-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)hexanoico
- 15 [Ejemplo 10-15] ácido (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)pentanoico
- [Ejemplo 10-16] ácido (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)-3,3-dimetilpentanoico
- 20 [Ejemplo 10-17] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-(trifluorometoxi)fenil)propiónico
- [Ejemplo 10-18] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-fluorofenil)propiónico
- 25 [Ejemplo 10-19] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2,5-difluorofenil)propiónico
- 30 [Ejemplo 10-20] ácido (R)-3-(2-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-4-(trifluorometil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 10-21] ácido (R)-3-(2-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propiónico
- 35 [Ejemplo 10-22] ácido (R)-3-(3-fluoro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 10-23] ácido (R)-4-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)butanoico
- 40 [Ejemplo 10-24] ácido (R)-3-(2-cloro-5-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)propiónico
- 45 [Ejemplo 10-25] ácido (R)-4-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 10-26] ácido (R)-3-(3-etil-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- 50 [Ejemplo 10-27] ácido (R)-3-(2-cloro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico
- [Ejemplo 10-28] ácido (R)-3-(4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-2-metilfenil)propiónico
- 55 [Ejemplo 10-29] ácido (R)-4-(2-cloro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- 60 [Ejemplo 10-30] ácido (R)-4-(3-etil-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)butanoico
- [Ejemplo 10-31] ácido (R)-4-(2-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)butanoico
- 65

[Ejemplo 10-32] ácido (R)-3-(2-cloro-5-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)tiofen-3-il)propiónico

5 [Ejemplo 10-33] ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)fenil)propiónico

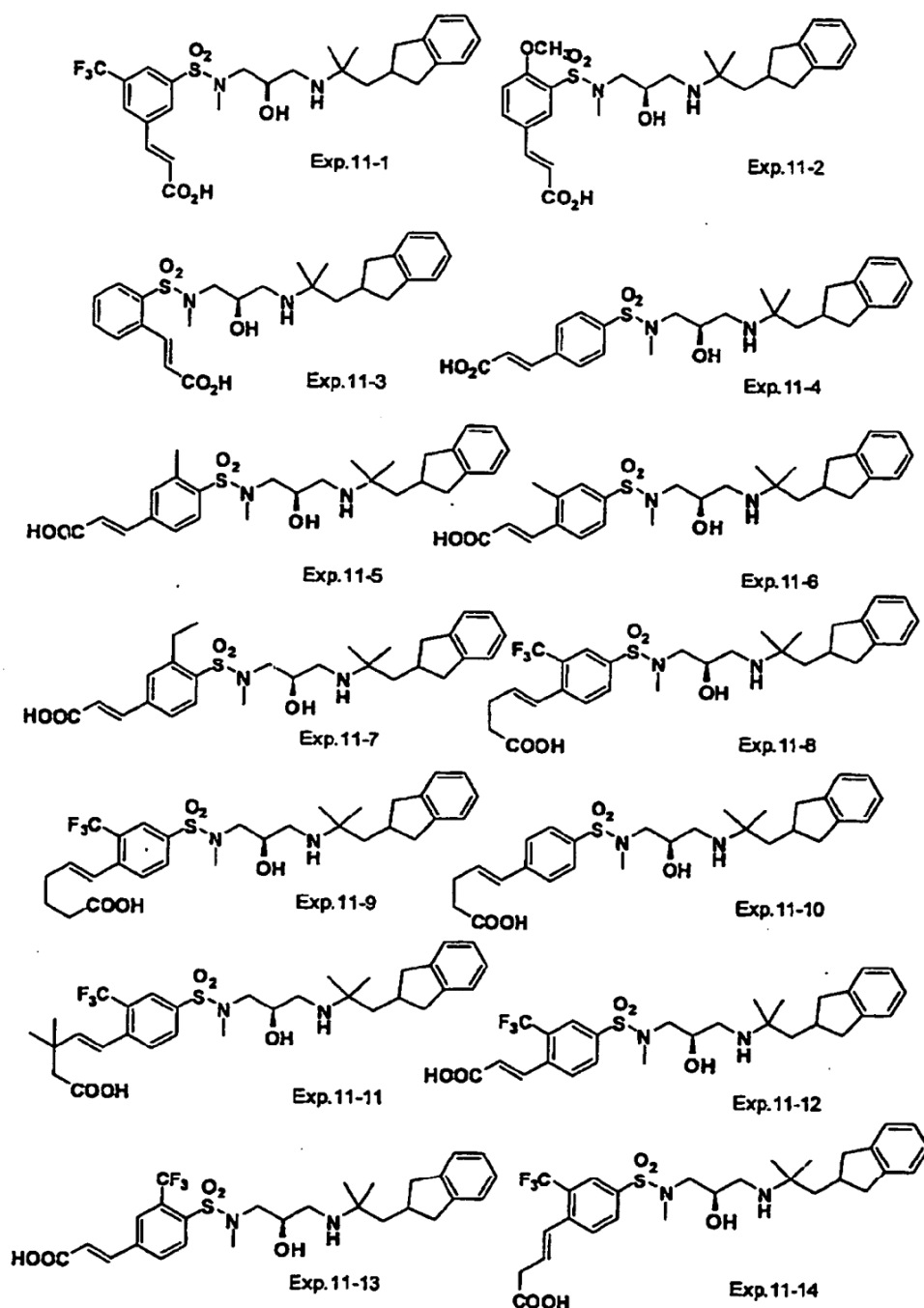
[Ejemplo 11-1 a 14]

10 El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 10-1 etapa A y C con combinaciones mostradas en la tabla 11 excepto que se utilizaron SM2 y ES en lugar de Exp. 2-35 y es1, respectivamente.

[Tabla 11]

Exp.	SM2	ES	LCMS		
			Método	TiempoR	Masa
11-1	Exp. 2-35	es1	B	1,43	555
11-2	Exp. 2-38	es1	B	1,24	517
11-3	Exp. 2-4	es1	B	1,28	487
11-4	Exp. 2-6	es1	B	1,28	487
11-5	Exp. 2-20	es1	B	1,24	501
11-6	Exp. 2-21	es1	B	1,28	501
11-7	Exp. 2-16	es1	B	1,34	515
11-8	Exp. 2-27	es3	B	1,40	583
11-9	Exp. 2-27	es4	B	1,45	597
11-10	Exp. 2-6	es3	B	1,31	515
11-11	Exp. 2-27	es5	B	1,51	611
11-12	Exp. 2-27	es1	B	1,39	555
11-13	Exp. 2-26	es1	B	1,37	555
11-14	Exp. 2-27	es2	B	1,39	569

15 A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 11-1 a 11-14 (Exp. 11-1 a 11-14).



[Ejemplo 11-1] ácido 3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)acrílico

5 [Ejemplo 11-2] ácido 3-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-4-metoxifenil)acrílico

10 [Ejemplo 11-3] ácido 3-(2-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)fenil)acrílico

[Ejemplo 11-4] ácido 3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)fenil)acrílico

15 [Ejemplo 11-5] ácido 3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)-N-metilsulfamoil)-3-metilfenil)acrílico

[Ejemplo 11-6] ácido 3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-metilfenil)acrílico

5 [Ejemplo 11-7] ácido 3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-etilfenil)acrílico

[Ejemplo 11-8] ácido (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)pent-4-enoico

10 [Ejemplo 11-9] ácido (R)-6-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)hex-5-enoico

15 [Ejemplo 11-10] ácido (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)fenil)pent-4-enoico

[Ejemplo 11-11] ácido (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)-3,3-dimetilpent-4-enoico

20 [Ejemplo 11-12] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)acrílico

[Ejemplo 11-13] ácido (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-3-(trifluorometil)fenil)acrílico

25 [Ejemplo 11-14] ácido (R)-4-(4-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)but-3-enoico

[Ejemplo 12-1]

30 Ácido (R)-2-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)feniltio)acético

(Etapa A) Síntesis de (R)-2-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)feniltio)acetato de metilo

35 Según el método descrito en la bibliografía (Org. Lett., 2004, 6(24), 4587-4590), el compuesto diana (43,5 mg) se obtuvo a partir de (R)-3-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Exp. 2-37, 49,1 mg) y 2-mercaptoacetato de metilo.

40 (Etapa B) Síntesis de ácido (R)-2-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)feniltio)acético

Según el método del ejemplo 3-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 12-1 etapa A.

45 LCMS: Método B, tiempo de retención 1,48 minutos, (ES+) 563

[Ejemplo 12-2] ácido (R)-2-(3-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)feniltio)acético

50 El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 12-1 excepto que se utilizó Exp. 2-35 en lugar de Exp. 2-37.

LCMS: Método B, tiempo de retención 1,46 minutos, (ES+) 575

55 [Ejemplo 13-1]

Ácido (R)-6-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)hex-5-inoico

60 (Etapa A) Síntesis de (R)-6-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)hex-5-inoato de metilo

65 En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron (R)-3-bromo-N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Exp. 2-37, 20 mg) y 5-hexinoato de metilo (WAKO, 5,4 mg) en diclorometano (KANTO, 122 µl) y trietilamina (WAKO, 14 µl), seguidos por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos.

Se les añadieron dicloruro de dicloro(trifenilfosfina)paladio (II) (KANTO, 1,0 mg) y yoduro de cobre (WAKO, 1,0 mg) y se agitó durante una noche a 45°C. A la mezcla de reacción, se le añadieron además 5-hexinoato de metilo (5,4 mg), trietilamina (14 µl) y dicloruro de dicloro(trifenilfosfina)paladio (II) (1,0 mg) y se agitó durante una noche a 45°C. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana como producto en bruto (46,9 mg).

(Etapa B) Según el método del ejemplo 3-1 etapa B, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto sintetizado a partir del ejemplo 13-1 etapa A.

LCMS: Método B, tiempo de retención 1,39 minutos, (ES+) 583

[Ejemplo 13-2]

Ácido (R)-5-(3-(N-(2-hidroxi-3-(2-metil-5-fenilpentan-2-ilamino)propil)-N-metilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)pent-4-inoico

El compuesto diana se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 13-1 excepto que se utilizó 4-pentinato de metilo en lugar de 5-hexinato de metilo.

LCMS: Método B, tiempo de retención 1,35 minutos, (ES+) 569

[Ejemplo 14-1]

Ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)sulfamoil)bifenil-4-il)propiónico

(Etapa A) Síntesis de 3-bromofenilsulfonylcarbamato de tert-butilo

Se disolvieron 3-bromobencenosulfonamida (1 g), dimetilaminopiridina (51,6 mg) y trietilamina (513,6 mg) en clorometileno (20 ml), y se añadió gota a gota una solución de clorometileno que comprendía bicarbonato de di-tert-butilo (WAKO, 1,107 g) a la mezcla resultante a temperatura ambiente, seguida de agitación durante una noche. La solución de reacción se concentró, se le añadió acetato de etilo, se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro sódico. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

(Etapa B) Síntesis de 3-bromofenilsulfonyl(oxiran-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 14-1 etapa A (1,28 g), (S)-glicidol (283 mg) y trifenilfosfina (1 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml) y se les añadió ácido diisopropilazodicarboxílico (772 mg) seguido por agitación a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y a continuación se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó, el disolvente se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (1,30 g).

(Etapa C) Síntesis de (R)-3-bromo-N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)bencenosulfonamida

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 14-1 etapa B (0,27 g) y am2 (130 mg) se agitaron durante una noche a 90°C en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de HCl-dioxano 4 N (2 ml) y se agitó durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró, se le añadió acetato de etilo, se lavó con agua saturada con bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

(Etapa D) Síntesis de (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)sulfamoil)bifenil-4-il)propionato de metilo

Según el método del ejemplo 3-1 etapa A, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto (96,3 mg) sintetizado a partir del ejemplo 14-1 etapa C y ba12 (62,4 mg).

(Etapa E) Síntesis de ácido (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)sulfamoil)bifenil-4-il)propiónico

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo 14-1 etapa D se disolvió en metanol (2 ml) y se le añadió una solución de hidróxido sódico 2 N (1 ml), seguida por agitación a temperatura ambiente durante 105 minutos. La solución de reacción se concentró y a continuación se extrajo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se

lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó para obtener el compuesto diana.

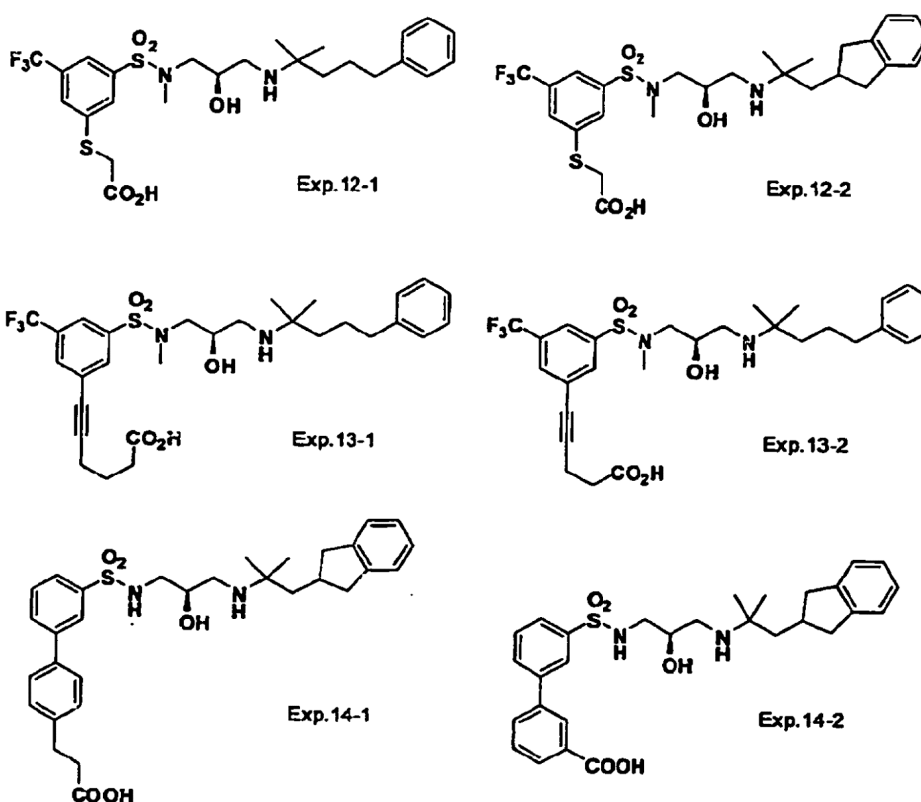
LCMS: Método A, tiempo de retención 3,13 minutos, (ES+) 551

[Ejemplo 14-2] ácido (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-hidroxipropil)sulfamoil)bifenil-3-carboxílico

Según el método del ejemplo 14-1 etapa D y etapa E, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto del ejemplo 14-1 etapa C y ba2.

LCMS: Método A, tiempo de retención 3,04 minutos, (ES+) 523

A continuación, se muestran las estructuras de los compuestos del ejemplo 12-1 (Exp. 12-1) y 12-2 (Exp. 12-2), Ejemplo 13-1 (Exp. 13-1) y 13-2 (Exp. 13-2), Ejemplo 14-1 (Exp. 14-1) y 14-2 (Exp. 14-2)



[Ejemplo de referencia 1-1] 1-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-amina

(Etapa A) Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetato de metilo

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió ácido 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acético (Lanc, 19,6 g, 111 mmol) en metanol (100 ml) y se enfrió en un baño con hielo. Se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (9,7 ml, 133 mmol) lentamente con agitación. Una vez completada la adición gota a gota, el baño de hielo se retiró y la solución de reacción se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se añadió en pequeñas porciones a una solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo, con agitación. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica obtenida se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución de reacción se concentró para obtener el compuesto diana (21,2 g, Rendimiento del 100%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 2,50 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 2,65 (2H, dd, $J = 7,2$ Hz, 15,4 Hz), 2,88 (1H, m), 3,14 (2H, dd, 7,8 Hz, 15,4 Hz), 3,69 (3H, s), 7,1-7,2 (4H, m)

(Etapa B) Síntesis de 1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-ol

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de dimetoxietano de metillitio 3,0 M (Ald, 89 ml, 267 mmol) enfriada en un

baño con hielo, se le añadió lentamente gota a gota con agitación el compuesto del ejemplo de referencia 1-1 etapa A (21,2 g, 111 mmol) que se había disuelto lentamente en tetrahidrofurano (100 ml). Una vez completada la adición gota a gota, el baño de hielo se retiró seguido por agitación durante 45 minutos. Una vez completada la reacción, se añadió lentamente gota a gota con agitación cloruro de amonio saturado. La mezcla de reacción se extrajo una vez con acetato de etilo y la capa orgánica obtenida se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución de reacción se concentró para obtener el compuesto diana (21,0 g, Rendimiento del 100%).

¹H-RMN(CDCl₃): δ (ppm) 1,30 (6H, s), 1,79 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,5-2,7 (3H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 7,1-7,2 (4H, m)

(Etapa C) Síntesis de N-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-il)acetamida

En atmósfera de nitrógeno, a acetonitrilo (38 ml) enfriado en un baño con hielo, se le añadió ácido sulfúrico concentrado (11 ml) con agitación, seguido por agitación adicional durante 45 minutos. Mientras se agitaba continuamente la solución de reacción en refrigeración con hielo, el compuesto del ejemplo de referencia 1-1 etapa B (21,0 g, 110 mmol) disuelto en ácido acético glacial (32 ml) se añadió gota a gota a la mezcla durante aproximadamente 10 minutos. Una vez completada la adición gota a gota, el baño de hielo se retiró, seguido por agitación durante 45 minutos. Una vez completada la reacción, se añadió agua con hielo a la solución de reacción. La solución de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica obtenida se lavó una vez con agua, una vez con solución de hidróxido sódico 5 N y tres veces con solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución de reacción se concentró para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna ultra-rápida de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener el compuesto diana (20,9 g, Rendimiento del 82,3%).

LCMS: Método B, tiempo de retención 1,56 minutos, (ES+) 232,2

(Etapa D) Síntesis de 1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-metilpropan-2-amina

Una mezcla que comprendía el compuesto del ejemplo de referencia 1-1 etapa C (20,9 g, 90,3 mmol), hidróxido potásico (40,5 g, 722 mmol) y etilenglicol (220 ml) se agitó a 190°C durante aproximadamente 1 día con calentamiento. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica obtenida se lavó una vez con agua y a continuación se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1 N. La capa acuosa resultante se lavó dos veces con acetato de etilo. A la capa acuosa, se le añadió una solución de hidróxido sódico 5 N, se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica obtenida se lavó dos veces con solución saturada de cloruro sódico. Y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la solución de reacción se concentró para obtener el compuesto diana (14,3 g, Rendimiento del 83,6%).

¹H-RMN(CDCl₃): δ (ppm) 1,17 (6H, s), 1,71 (2H, d, J = 9,2 Hz), 2,5-2,7 (3H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 7,1-7,2 (4H, m)

[Ejemplo de referencia 1-2 a 8]

Según el ejemplo de referencia 1-1, los compuestos se sintetizaron a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes. Además, el ejemplo de referencia 6 se sintetizó a partir del éster correspondiente según el ejemplo de referencia 1-1 etapa B a D.

[Ejemplo de referencia 1-9] 5-(2-Fluorofenil)-2-metilpentan-2-amina

(Etapa A) Síntesis de 2-(2-fluorofenil)acetaldehído

Se disolvió 2-(2-fluorofenil)etanol (Ald, 1,0 g) en diclorometano (KANTO, 20 ml) en atmósfera de nitrógeno y se le añadió reactivo de Dess-Martin (Alfa Aesar, 3,64 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución saturada de tiosulfato sódico a la mezcla de reacción y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana como producto en bruto.

(Etapa B) Síntesis de 4-(2-fluorofenil)-2-butenato de etilo

El compuesto en bruto sintetizado a partir del ejemplo de referencia 1-9 etapa A se disolvió en etanol (KANTO, 11 ml) en atmósfera de nitrógeno y se le añadió acetato de dietilfosfonoetilo (TCI, 1,7 ml) y etóxido sódico (WAKO, 3,34 ml), seguidos por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (957,4 mg).

(Etapa C) Síntesis de 4-(2-fluorofenil)butanoato de etilo

El compuesto sintetizado a partir del ejemplo de referencia 1-9 etapa B (957,4 mg) se disolvió en etanol (KANTO, 30 ml) y se le añadió carbón activado con paladio al 10% (MERCK, 176 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida, el compuesto diana se obtuvo como producto en bruto (964,1 mg).

(Etapa D) Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-2-metil-2-pentanol

Según el ejemplo de referencia 1-1 etapa B, un producto en bruto (862,8 mg) del compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto que se sintetizó a partir del ejemplo de referencia 1-9 etapa C.

(Etapa E) Síntesis de 2-cloro-N-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-il)acetamida

El producto en bruto sintetizado a partir del ejemplo de referencia 1-9 etapa D (862,8 mg) se disolvió en cloroacetónitrilo (TCI, 1,04 ml) y ácido acético (KANTO, 0,84 ml) y se le añadió gota a gota con agitación ácido sulfúrico concentrado (WAKO, 0,25 ml) con refrigeración con hielo. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (1,11 g).

(Etapa F) Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-amina

Se disolvió 2-cloro-N-(5-(2-fluorofenil)-2-metilpentan-2-il)acetamida (1,11 g) obtenida de la etapa F en ácido acético (KANTO, 1,6 ml) y etanol (KANTO, 8,0 ml) y se les añadió tiourea (WAKO, 372 mg) y se agitó durante una noche a 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución de NaOH 5 N a la solución de reacción y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. Posteriormente, la capa orgánica se lavó con agua y se extrajo con una solución de HCl 1 N. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se le añadió una solución de NaOH 5 N para obtener una solución básica. La extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución de reacción se concentró para obtener el compuesto diana (167,3 mg).

[Ejemplo de referencia 1-10 a 12]

Según el ejemplo de referencia 1-9, los compuestos se sintetizaron a partir de los alcoholes correspondientes.

[Ejemplo de referencia 1-13]

Según el ejemplo de referencia 1-1 etapa B a D, el compuesto se sintetizó a partir del éster correspondiente.

[Ejemplo de referencia 1-14 a 16]

Según el ejemplo de referencia 1-1, los compuestos se sintetizaron a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Ejemplo de referencia 1-17] 2-Metil-5-(piridin-2-il)pentan-2-amina

Según la bibliografía (J. Med. Chem., 1987, Vol. 30, No. 1, 185-193, y J. Med. Chem., 1989, Vol. 32, No. 8, 1820-1835), el compuesto diana (530,6 mg) se obtuvo a partir de 2-bromopiridina (WAKO, 2,0 g).

[Ejemplo de referencia 1-18 a 20]

Según el ejemplo de referencia 1-17, los compuestos se sintetizaron a partir de los derivados de piridina correspondientes.

[Ejemplo de referencia 1-21] 1-(4-Etilfenil)-2-metilpropan-2-amina

(Etapa A) Síntesis de 1-etil-4-(2-metilalil)benceno

En atmósfera de nitrógeno, se añadió tetrahidrofurano (KANTO, 8,1 ml) a magnesio (WAKO, 263 mg) y yoduro (WAKO, 1 mg), seguidos por la adición de una solución de tetrahidrofurano (KANTO, 5,5 ml) que comprendía 1-bromo-4-etilbenceno (TCI, 2,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió yoduro de cobre (WAKO, 205 mg) y 3-cloro-2-metil-1-propeno (WAKO, 1,32 ml) seguidos por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La solución de reacción se enfrió y

se le añadió una solución saturada de cloruro de amonio y se le añadió adicionalmente sulfato sódico. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (500 mg).

5 (Etapa B) Síntesis de 1-(4-etilfenil)-2-metilpropan-2-amina

Según el método del ejemplo de referencia 1-1 etapa C y etapa D, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto obtenido del ejemplo de referencia 1-21 etapa A.

10 [Ejemplo de referencia 1-22]

Según el ejemplo de referencia 1-1, el compuesto se sintetizó a partir del ácido carboxílico correspondiente.

[Ejemplo de referencia 1-23]

15 Según el ejemplo de referencia 1-21, el compuesto se sintetizó a partir de 1-bromo-4-tert-butilbenceno.

[Ejemplo de referencia 1-24 a 26]

20 Según el ejemplo de referencia 1-1, los compuestos se obtuvieron a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Ejemplo de referencia 1-27]

25 Según el ejemplo de referencia 1-17, el compuesto se sintetizó a partir del derivado de piridina correspondiente.

[Ejemplo de referencia 1-28 a 30]

30 Según el ejemplo de referencia 1-1, los compuestos se obtuvieron a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Ejemplo de referencia 1-31]

35 (Etapa A) Síntesis de 5-(5-fluorotiofen-2-il)-2--metil-2-pentanol

Según la bibliografía (J. Fluorine Chem., 2003, 124, 159-168), el compuesto diana (221,6 mg) se obtuvo a partir de 2-metil-5-(tiofen-2-il)-2-pentanol (2,0 g).

40 (Etapa B) Síntesis de 5-(5-fluorotiofen-2-il)-2-metilpentan-2-amina

Según el método del ejemplo de referencia 1-9 etapa E y etapa F, el compuesto diana se obtuvo a partir del compuesto obtenido a partir del ejemplo de referencia 1-31 etapa A.

[Ejemplo de referencia 1-32]

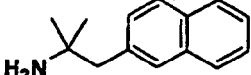
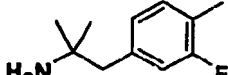
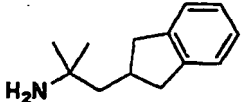
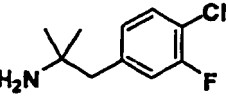
45 Según el ejemplo de referencia 1-9, el compuesto se obtuvo a partir del alcohol correspondiente.

[Ejemplo de referencia 1-33]

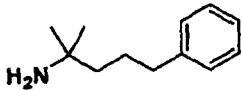
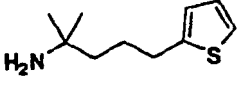
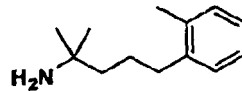
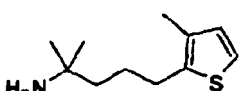
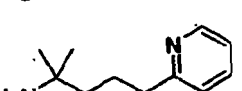
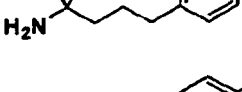
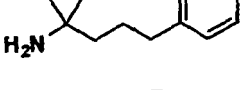
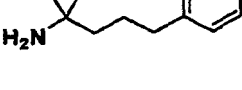
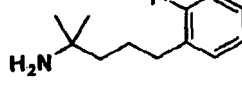
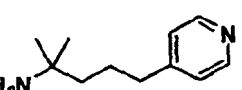
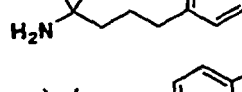
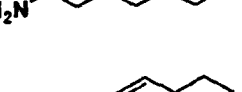
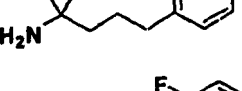
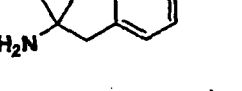
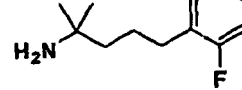
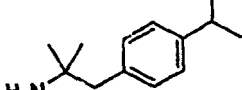
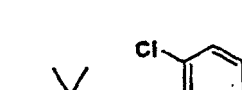
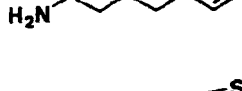
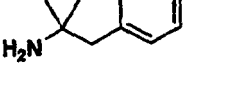
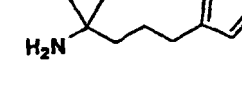
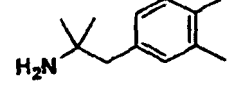
50 Según el ejemplo de referencia 1-17, el compuesto se sintetizó a partir del derivado de piridina correspondiente.

Las estructuras de los compuestos del ejemplo de referencia 1-1 a 33 se muestra en la tabla 12 y en la tabla 13. (En la tabla 12, ejemplo de referencia 1-1 a ejemplo de referencia 1-4 se indican respectivamente como am1 a am4, y en la tabla 13 ejemplo de referencia 1-5 a ejemplo de referencia 1-33 se indican respectivamente como am5 a am33.)

55 [Tabla 12]

AM	Str.	AM	Str.
am1		am3	
am2		am4	

[Tabla 13]

AM	Str.	AM	Str.
am5		am15	
am6		am16	
am7		am17	
am8		am18	
am9		am19	
am10		am20	
am11		am21	
am12		am22	
am13		am23	
am14		am24	
am25		am30	
am26		am31	
am27		am32	

AM	Str.	AM	Str.
am28		am33	
am29			

[Ejemplo de referencia 2-1]

Ácido metil 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (ba9)

5

(Etapa A) Síntesis de ácido metil 4-bromo-3-fluorobenzoico

10

Se disolvió ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (WAKO, 1,0 g) en metanol (10 ml), seguido por la adición de ácido sulfúrico concentrado (10 gotas). La mezcla se llevó a reflujo durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto diana (618 mg).

15

(Etapa B) Síntesis de ácido metil 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan 2-il)benzoico

20

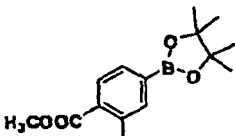
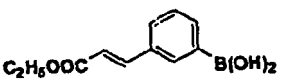
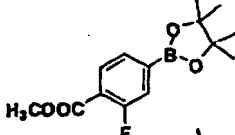
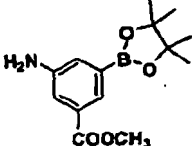
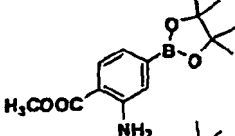
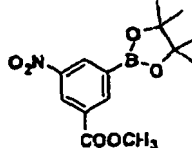
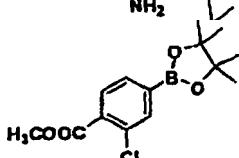
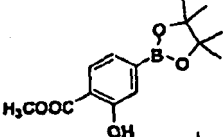
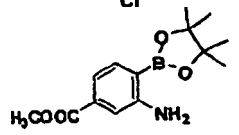
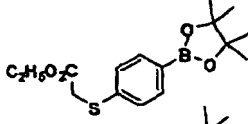
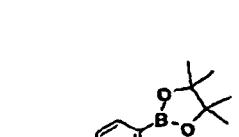
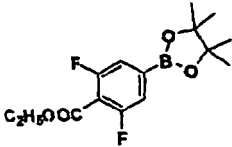
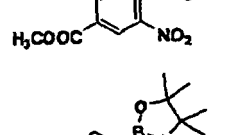
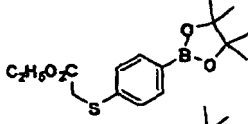
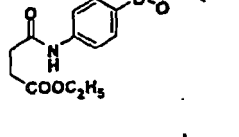
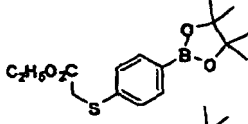
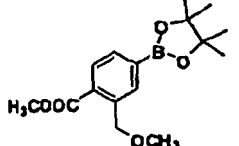
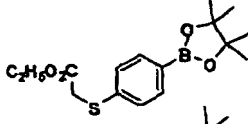
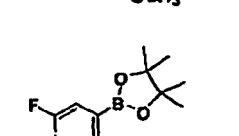
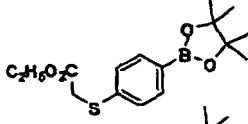
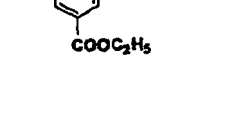
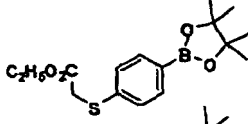
El ácido metil 4-bromo-3-fluorobenzoico (618 mg) que se sintetiza a partir del ejemplo de referencia 2-1 etapa A se disolvió en dimetilsulfóxido (15 ml), y se le añadieron bis(pinacolato)diborano (Ald, 673 mg), complejo de dicloruro de bis1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)paladio (II)-diclorometano (Ald, 216 mg) y acetato potásico (WAKO, 780 mg), seguidos por agitación a 80°C durante tres horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (377 mg).

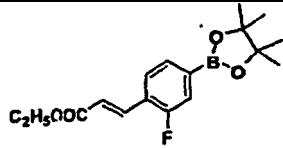
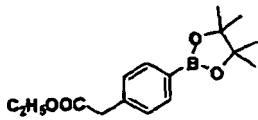
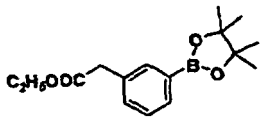
25

Entre los ésteres de ácido borónico mostrados en la tabla 14 y la tabla 15 (es decir, ba1 a ba72), los descritos como "IM2-1" para la columna Sp1 se prepararon a partir de los ácidos carboxílicos o ésteres correspondientes, según el ejemplo de referencia 2-1 etapa A y B.

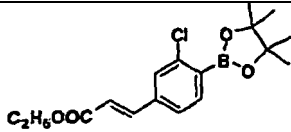
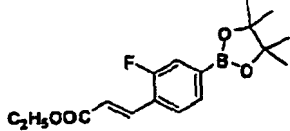
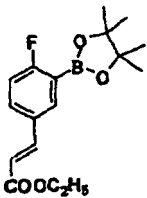
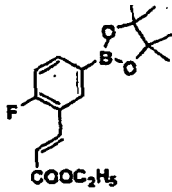
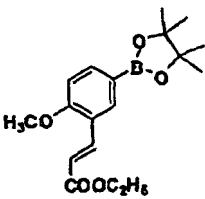
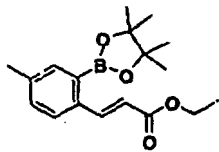
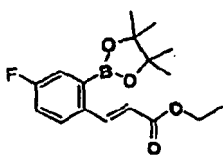
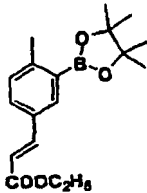
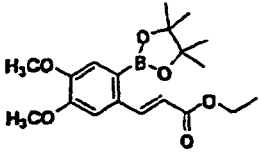
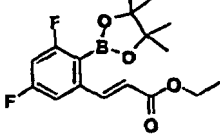
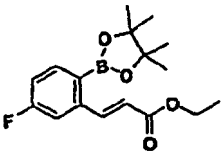
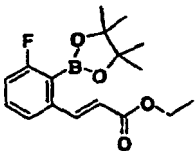
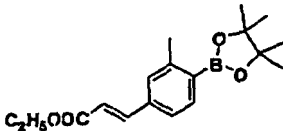
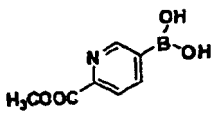
[Tabla 14]

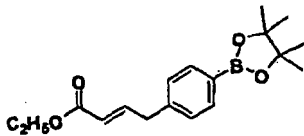
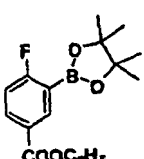
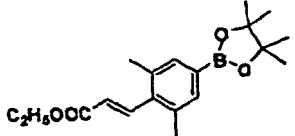
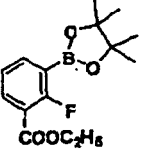
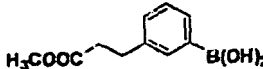
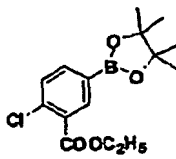
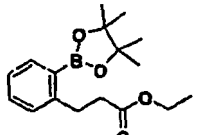
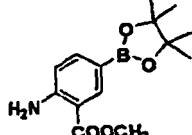
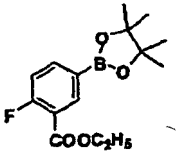
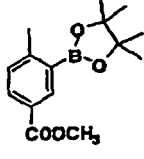
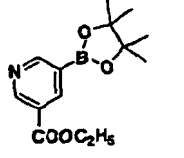
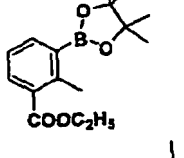
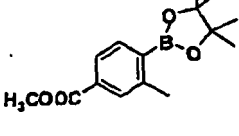
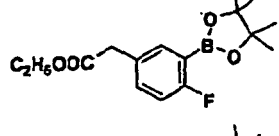
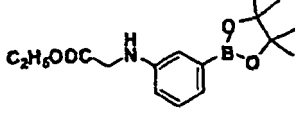
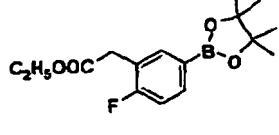
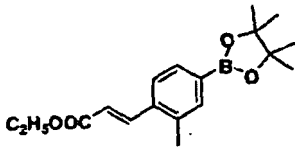
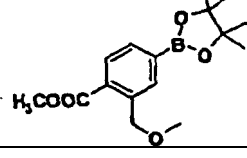
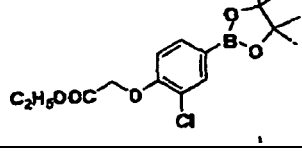
BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba1		WAKO	ba9		IM2-1
ba2		WAKO	ba10		IM2-1
ba3		WAKO	ba11		Combi
ba4		IM2-1	ba12		Combi

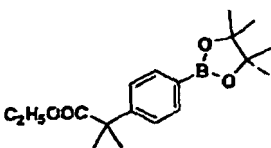
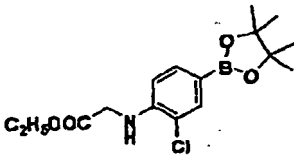
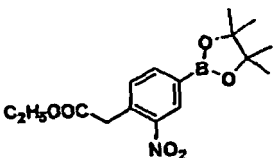
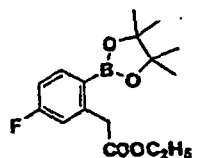
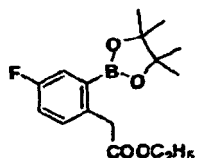
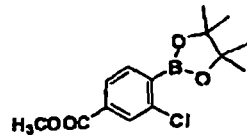
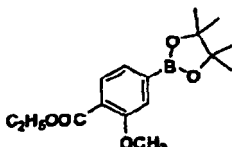
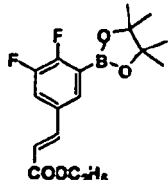
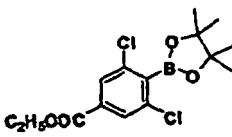
BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba5		IM2-1	ba13		Combi
ba6		IM2-1	ba14		IM2-1
ba7		IM2-1	ba15		IM2-1
ba8		IM2-1	ba23		IM2-1
ba16		IM2-1	ba24		IM2-1
ba17		IM2-1	ba25		IM2-1
ba18		IM2-1	ba26		IM2-1
ba19		IM2-1	ba27		IM2-1
ba20		IM2-1	ba28		IM2-1
ba21		Combi			IM2-1
					

BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba22		IM2-1	ba29		IM2-1
			ba30		IM2-1

[Tabla 15]

BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba31		IM2-1	ba37		IM2-1
ba32		IM2-1	ba38		IM2-1
ba33		IM2-1	ba39		IM2-1
ba34		IM2-1	ba40		IM2-1
ba35		IM2-1	ba41		IM2-1
ba36		IM2-1	ba42		IM2-1
ba43		IM2-1	ba50		Combi

BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba44		IM2-1	ba51		IM2-1
ba45		IM2-1	ba52		IM2-1
ba46		Combi	ba53		IM2-1
ba47		IM2-1	ba54		IM2-1
ba48		IM2-1	ba55		IM2-1
ba49		Frontier			
ba56		IM2-1	ba63		IM2-1
ba57		IM2-1	ba64		IM2-1
ba58		IM2-1	ba65		IM2-1
ba59		IM2-1	ba66		IM2-1

BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba60		IM2-1	ba67		IM2-1
ba61		IM2-1	ba68		IM2-1
ba62		IM2-1	ba69		IM2-1
ba70		IM2-1	ba72		IM2-1
ba71		IM2-1			

[Ejemplo de ensayo 1]

- Se utilizaron células HEK293 que expresaban de forma estable el receptor sensible a calcio humano (CaSR) (denominadas células HEK293/hCaSR). Las células HEK293/hCaSR se cultivaron en un medio de cultivo [medio DMEM que contenía 0,5 mg/ml de Geneticina, 50 unidades/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina y el 10% de suero fetal bovino (FBS), todos fabricados por Invitrogen] a semiconfluente en una incubadora a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.
- Las células cultivadas se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS(-), fabricada por Dainippon Sumitomo Pharmaceutical Company) que se había precalentado a 37°C, con la adición de PBS(-) que contenía ácido etilendiaminotetraacético 10 mM (EDTA), y a continuación se incubaron en una incubadora a 37°C durante 10 minutos. Después de añadir el medio de cultivo para separar las células, la suspensión de células se transfirió a un tubo de centrifuga. Las células se recogieron por centrifugación a 1.500 rpm durante 3 minutos y se resuspendieron en tampón de ensayo de Ca [tampón HEPES 20 mM (pH 7,4), cloruro sódico 115 mM, cloruro potásico 5,4 mM, cloruro de magnesio 0,8 mM, cloruro cálcico 0,8 mM, D(+)-glucosa 13,8 mM (todos fabricados por Wako Pure Chemicals) y el 0,1% de albúmina de suero bovino (fabricada por SIGMA)] que contenía el 0,2% de Pluronic F-127 (fabricado por Molecular Probes) y Fura2-AM 5 µM (fabricado por DOJINDO LABORATORIES) para obtener una suspensión de células de 5 x 10⁶ células/ml. Después de incubar a 37°C durante 30 minutos, las células se lavaron dos veces con el tampón de ensayo de Ca y se suspendieron en el mismo tampón para obtener una suspensión de células de 1 x 10⁶ células/60 µl. 60 µl de la suspensión de células se dividieron en partes alícuotas en cada pocillo de una microplaca de UV de 96 pocillos (fabricada por Corning Co.) para dar una placa de células.
- El compuesto de ensayo se diluyó con el tampón de ensayo de Ca a cinco veces la concentración final y a continuación se aplicaron 80 µl del compuesto diluido a cada pocillo de una microplaca de fondo redondo de 96 pocillos (fabricada por Corning Co.) para dar una placa de muestra. Se aplicaron 80 µl del tampón de ensayo de Ca que contenían cloruro cálcico 7,5 mM (es decir, solución de ligando) a cada pocillo de una microplaca de fondo redondo de 96 pocillos para dar una placa de ligando. A continuación, la placa de muestra, la placa de ligando y la placa de células preparadas de este modo se colocaron en el sistema *Functional Drug Screening System* (FDSS) 4000 (fabricado por Hamamatsu Photonics K.K.) que se había encendido previamente y precalentado a 37°C. A

continuación se llevaron a cabo las mediciones de la siguiente manera. Después de incubar la placa de células durante 180 segundos, la intensidad de la fluorescencia se midió cada dos segundos (longitud de onda de excitación; 340 nm y 380 nm, longitud de onda de medición; 500 nm). Después de la medición durante 40 segundos, se añadieron 20 µl de la solución de compuesto de ensayo de la placa de muestra a la placa de células, seguidos por una medición continua durante 160 segundos. A continuación, se añadieron 20 µl de la solución de ligando de la placa de ligando a la placa de células, seguidos por medición continua durante 100 segundos.

La magnitud del cambio en la concentración de Ca intracelular se indica como un valor máximo de la proporción de la intensidad de fluorescencia con excitación de 340 nm y 380 nm (es decir, intensidad de fluorescencia con excitación a 340 nm/intensidad de fluorescencia con excitación a 380 nm) que se obtiene a partir de la diferencia entre la proporción máxima, después de añadir la solución de ligando y la proporción antes de añadir la solución de ligando. Además, cuando el valor máximo obtenido a partir del tampón de ensayo de Ca que no contiene compuesto de ensayo tiene una proporción de inhibición del 0%, mientras que el valor máximo obtenido a partir del tampón de ensayo de Ca que no contiene cloruro cálcico como solución de ligando tiene una proporción de inhibición del 100%, se calculó la proporción de inhibición para cada compuesto de ensayo (es decir, actividad antagonista de CaSR).

Compuestos de ensayo (compuesto No.: Exp. 3-5, Exp. 3-8, Exp. 3-10, Exp. 3-23, Exp. 3-30, Exp. 3-48, Exp. 3-49, Exp. 3-50, Exp. 3-53, Exp. 3-54, Exp. 3-55, Exp. 3-58, Exp. 3-59, Exp. 3-60) tienen valores de Cl_{50} de 0,3 µM o menos según el ensayo de Ca intracelular. Otros compuestos de ensayo (compuesto No.: Exp. 3-1, Exp. 3-6, Exp. 3-7, Exp. 3-9, Exp. 3-11, Exp. 3-12, Exp. 3-14, Exp. 3-15, Exp. 3-17, Exp. 3-19, Exp. 3-21, Exp. 3-22, Exp. 3-24, Exp. 3-25, Exp. 3-26, Exp. 3-27, Exp. 3-28, Exp. 3-29, Exp. 3-31, Exp. 3-33, Exp. 3-35, Exp. 3-39, Exp. 3-40, Exp. 3-46, Exp. 3-47, Exp. 3-51, Exp. 3-52, Exp. 3-56, Exp. 3-57, Exp. 3-67, Exp. 3-81, Exp. 3-86) tienen valores de Cl_{50} de 1,0 - 0,3 µM según el ensayo de Ca intracelular. Otros compuestos de ensayo más (compuesto No.: Exp. 3-13, Exp. 3-16, Exp. 3-18, Exp. 3-20, Exp. 3-32, Exp. 3-34, Exp. 3-36, Exp. 3-43, Exp. 3-44, Exp. 3-63, Exp. 3-71, Exp. 3-76, Exp. 3-78, Exp. 3-84, Exp. 3-85, Exp. 3-87, Exp. 3-90, Exp. 3-91) tienen valores de Cl_{50} de 3,0 - 1,0 µM, según el ensayo de Ca intracelular.

Los compuestos de ensayo (Compuesto No.: Exp. 3-92, Exp. 3-93, Exp. 3-106, Exp. 3-114, Exp. 3-116, Exp. 3-124, Exp. 3-126, Exp. 3-128, Exp. 3-130, Exp. 3-133, Exp. 3-140, Exp. 3-147, Exp. 3-154, Exp. 3-178, Exp. 3-180, Exp. 3-185, Exp. 3-187, Exp. 3-193, Exp. 3-197, Exp. 3-201, Exp. 3-203 a 205, Exp. 3-213, Exp. 3-220, Exp. 3-223, Exp. 3-228, Exp. 3-231, Exp. 5-16, Exp. 5-18, Exp. 5-21, Exp. 5-23, Exp. 5-29, Exp. 5-30, Exp. 5-58, Exp. 5-59, Exp. 5-62, Exp. 5-74, Exp. 5-77, Exp. 6-1, Exp. 6-6, Exp. 8-1, Exp. 8-5, Exp. 8-24, Exp. 9-55, Exp. 9-56, Exp. 9-73, Exp. 9-75, Exp. 9-82, a 85, Exp. 9-89, Exp. 9-90, Exp. 9-92, Exp. 9-98 a 101, Exp. 9-113 a 115, Exp. 9-118 a 121, Exp. 9-123 a 125, Exp. 9-132 a 134, Exp. 9-138 a 140, Exp. 9-142 a 146, Exp. 9-148 a 153, Exp. 9-155 a 159, Exp. 9-161, Exp. 9-163 a 168, Exp. 9-173, Exp. 9-179, Exp. 9-180, Exp. 10-14, Exp. 11-1, Exp. 14-2) tienen un valor de Cl_{50} de 0,3 µM o menos según el ensayo de Ca intracelular. Otros compuestos de ensayo (Compuesto No.: Exp. 3-98, Exp. 3-99, Exp. 3-101, Exp. 3-102, Exp. 3-105, Exp. 3-108, Exp. 3-113, Exp. 3-115, Exp. 3-117, Exp. 3-118, Exp. 3-120, Exp. 3-122, Exp. 3-123, Exp. 3-127, Exp. 3-129, Exp. 3-132, Exp. 3-135, Exp. 3-136, Exp. 3-138, Exp. 3-139, Exp. 3-141 a 146, Exp. 3-148 a 150, Exp. 3-157, Exp. 3-160 a 164, Exp. 3-166, Exp. 3-168 a 176, Exp. 3-179, Exp. 3-186, Exp. 3-195, Exp. 3-202, Exp. 3-207, Exp. 3-209, Exp. 3-210, Exp. 3-212, Exp. 3-214 a 217, Exp. 3-222, Exp. 3-224, Exp. 3-226, Exp. 3-227, Exp. 3-229, Exp. 3-230, Exp. 5-13 a 15, Exp. 5-19, Exp. 5-20, Exp. 5-22, Exp. 5-24 a 28, Exp. 5-31, Exp. 5-32, Exp. 5-36, Exp. 5-37, Exp. 5-39 a 41, Exp. 5-45, Exp. 5-53, Exp. 5-55 a 57, Exp. 5-60, Exp. 5-61, Exp. 5-63, Exp. 5-66, Exp. 5-68, Exp. 5-69, Exp. 5-71, Exp. 5-73, Exp. 5-76, Exp. 5-80, Exp. 5-82 a 85, Exp. 6-2, Exp. 6-3, Exp. 6-5, Exp. 6-7, Exp. 7-2, Exp. 8-3, Exp. 8-4, Exp. 8-6, Exp. 8-9 a 12, Exp. 8-15, Exp. 8-16, Exp. 8-18, Exp. 8-24, Exp. 9-1, Exp. 9-3, Exp. 9-4, Exp. 9-8, Exp. 9-9, Exp. 9-12 a 15, Exp. 9-18 a 20, Exp. 9-28, Exp. 9-29, Exp. 9-32, Exp. 9-36, Exp. 9-57, Exp. 9-58, Exp. 9-64 a 67, Exp. 9-69 a 72, Exp. 9-77, Exp. 9-78, Exp. 9-81, Exp. 9-91, Exp. 9-95, Exp. 9-96, Exp. 9-103, Exp. 9-106 a 108, Exp. 9-111, Exp. 9-112, Exp. 9-116, Exp. 9-117, Exp. 9-122, Exp. 9-126 a 131, Exp. 9-135 a 137, Exp. 9-141, Exp. 9-160, Exp. 9-162, Exp. 9-171, Exp. 9-172, Exp. 9-174, Exp. 10-1, Exp. 10-5, Exp. 10-8, Exp. 10-13, Exp. 10-16, Exp. 10-23 a 25, Exp. 10-29 a 32, Exp. 11-8, Exp. 11-9, Exp. 11-11 a 14, Exp. 14-1) tienen un valor de Cl_{50} de 1,0 a 0,3 µM según el ensayo de Ca intracelular. Otros compuestos de ensayo más (Compuesto No.: Exp. 3-95 a 97, Exp. 3-100, Exp. 3-103, Exp. 3-109, Exp. 3-112, Exp. 3-119, Exp. 3-121, Exp. 3-125, Exp. 3-131, Exp. 3-137, Exp. 3-151, Exp. 3-153, Exp. 3-155, Exp. 3-156, Exp. 3-165, Exp. 3-177, Exp. 3-183, Exp. 3-189, Exp. 3-191, Exp. 3-192, Exp. 3-194, Exp. 3-199, Exp. 3-200, Exp. 3-208, Exp. 3-211, Exp. 3-218, Exp. 3-221, Exp. 5-2 a 9, Exp. 5-11 a 12, Exp. 5-17, Exp. 5-33 a 35, Exp. 5-38, Exp. 5-42 a 44, Exp. 5-46 a 52, Exp. 5-54, Exp. 5-64, Exp. 5-65, Exp. 5-67, Exp. 5-81, Exp. 7-1, Exp. 8-2, Exp. 8-19, Exp. 9-2, Exp. 9-31, Exp. 9-76, Exp. 9-86, Exp. 9-87, Exp. 9-94, Exp. 9-97, Exp. 9-102, Exp. 9-104, Exp. 9-105, Exp. 9-110, Exp. 9-173, Exp. 9-175 a 178, Exp. 10-9, Exp. 10-12, Exp. 10-21, Exp. 10-26, Exp. 10-27, Exp. 11-7) tienen un valor de Cl_{50} de 3,0 a 1,0 µM según el ensayo de Ca intracelular.

[Ejemplo de ensayo 2]

La toxicidad celular de los compuestos se evaluó utilizando células HL-60 de leucemia promielocítica humana.

Las células HL-60 se subcultivaron en medio RPMI1640 (GIBCO) que contenía el 10% de suero fetal bovino (GIBCO) y 30 mg/l de kanamicina (GIBCO). En el momento del ensayo, una suspensión de células HL-60 ajustadas a $6,4 \times 10^5$ células/ml, se añadió a una placa de 96 pocillos (50 µl por cada pocillo).

Los compuestos de Exp. 3-5, Exp. 3-6, Exp. 3-8, Exp. 3-30, Exp. 3-31, Exp. 3-49 y Exp. 3-57 se disolvieron respectivamente en DMSO a una solución 10 mM y se diluyeron a dos veces la concentración final con medio RPMI1640 que contenía el 10% de suero fetal bovino y 30 mg/l de kanamicina. Esta solución diluida se añadió a la suspensión de células HL-60 (50 µl por cada pocillo), se mezcló bien y se incubó en una incubadora con el 5% de CO₂. La concentración final de los compuestos de ensayo era de 10 - 100 µM.

Veinticuatro horas después de la adición de los compuestos, se añadió reactivo Alamar Blue (BIOSOURCE) (10 µl por cada pocillo) y a continuación se incubó de nuevo durante cuatro horas. La intensidad de fluorescencia de cada muestra se midió utilizando un lector de placas de fluorescencia (longitud de onda de excitación: 544 nm, longitud de onda de medición: 590 nm). La proporción de supervivencia de las células se calculó según la siguiente ecuación.

Proporción de supervivencia de las células (%) = $(S-B)/(N-B) \times 100$

S = Intensidad de fluorescencia de las células que son tratadas con los compuestos

N = Intensidad de fluorescencia de las células que son tratadas solamente con DMSO

B = Intensidad de fluorescencia del blanco

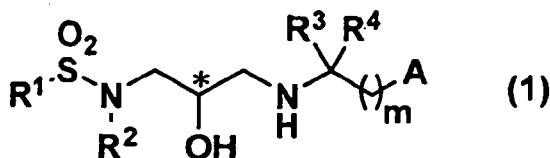
A continuación, entre las proporciones de supervivencia de las células para cada concentración del compuesto, la proporción de supervivencia de las células para las dos concentraciones que están justo adyacentes a la concentración de inhibición del 50% (CI₅₀) se tomó para establecer una curva patrón de dos puntos. A partir de un gráfico de Excel (Microsoft Company), se calculó la concentración de inhibición del 50% (CI₅₀). Todos los compuestos de ensayo evaluados como anteriormente tenían altos valores de CI₅₀ de, como mínimo, 30 µM, lo que indicaba baja toxicidad celular. Como tales, los compuestos de la presente invención han demostrado ser seguros para su utilización.

[Ejemplo de ensayo 3]

Los compuestos de Exp. 3-49, Exp. 3-57, Exp. 3-93, Exp. 3-95, Exp. 3-102, Exp. 3-106, Exp. 8-5, Exp. 10-1 y Exp. 10-25 se seleccionaron como compuesto de ensayo. Cada uno de ellos se disolvió o se suspendió en solución salina fisiológica o agua destilada que contenía el 1 - 20% de DMSO, el 5% de CremophorEL, el 10 - 40% de PEG300, etc., y se administró por vía intravenosa (vena caudal o vena femoral) o se administró por vía oral a una rata macho SD-IGS de 7 semanas a 10 semanas de edad (Nippon Charles.River) con una dosificación de 0,1 - 100 mg/kg. Después de esto, se tomó una muestra de sangre de la vena subclavia a lo largo del tiempo y el suero se separó. La concentración de PTH en sangre se midió utilizando el kit Rat Intact PTH ELISA (fabricado por Immutopics) para evaluar una actividad de aumento de la concentración de PTH en sangre. Los compuestos evaluados como anteriormente, la concentración de PTH aumentaba como mínimo dos veces el valor normal 5 minutos después de la administración intravenosa. Sin embargo, volvía a un valor normal después de 30 minutos. El aumento de la concentración de PTH depende de la cantidad de administración del compuesto. Además, para la rata a la que se le administraron los compuestos, no se descubrió ninguna muerte ni anomalía. Por lo tanto, la seguridad de estos compuestos se confirmó de nuevo.

REIVINDICACIONES

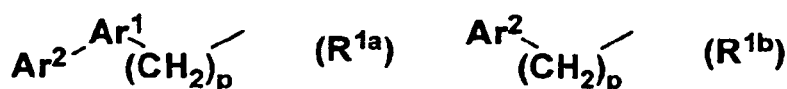
1. Compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo:



en la que,

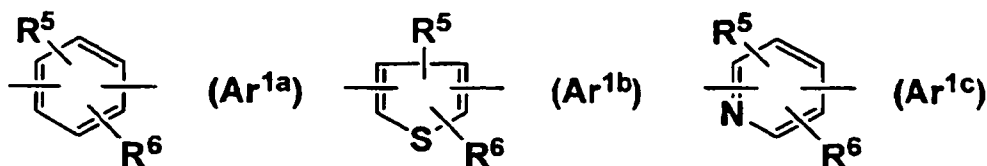
A representa un grupo arilo opcionalmente sustituido;

R¹ representa la siguiente fórmula (R^{1a}) o (R^{1b}):



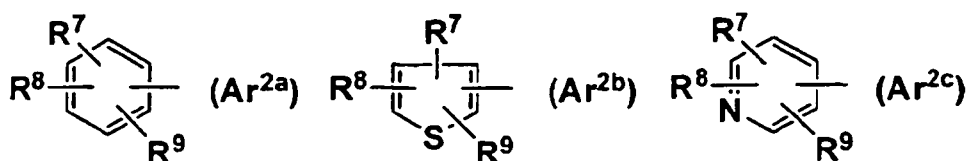
[en las fórmulas (R^{1a}) y (R^{1b}),

Ar¹ representa la siguiente fórmula (Ar^{1a}), (Ar^{1b}) o (Ar^{1c}):



(cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo ciano);

Ar² representa la siguiente fórmula (Ar^{2a}), (Ar^{2b}) o (Ar^{2c}):



(cada uno de R⁷ y R⁸ independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo SOCH₃, un grupo SO₂CH₃, un grupo acilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o R⁷ y R⁸ juntos forman -COOCH₂- o -CH₂CH₂O-;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno o -J-COOR¹⁰;

J representa un enlace covalente, un alquilenio opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alquenileno opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un alquinileno opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, en el que un átomo de carbono en dichos grupos alquilenio, alquenileno y alquinileno puede estar sustituido por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR¹¹, CONR¹¹ o NR¹¹CO en cualquier posición permisible químicamente;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono); y

p representa 0 ó 1];

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

cada uno de R³ y R⁴ independientemente, representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o R³ y R⁴ juntos forman un alquilenio que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

* representa un átomo de carbono asimétrico; y
m representa un número entero de 1 a 3.

2. Compuesto, según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que **A** es fenilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, naftalen-2-ilo o 2,3-dihidroinden-2-ilo; R^2 , R^3 y R^4 son un grupo metilo; y $m = 1$.

3. Compuesto, según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que **A** es fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido o piridin-ilo opcionalmente sustituido; R^2 , R^3 y R^4 son un grupo metilo; y $m = 3$.

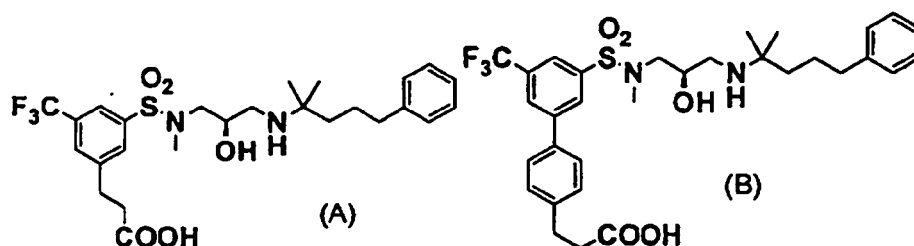
4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, en el que cada uno de R^7 y R^8 es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi o un grupo trifluorometoxi.

5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en el que R^9 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^{10}$ o $\text{CH}=\text{CHCOOR}^{10}$.

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo, en el que R^1 es (R^{1a}); $p = 0$; Ar^1 es (Ar^{1a}) o (Ar^{1b}); R^5 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; y R^6 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi.

7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo, en el que R^1 es (R^{1b}); $p = 0$; Ar^2 es (Ar^{2a}) o (Ar^{2b}); R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor; y R^8 es un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi.

8. Compuesto, según la reivindicación 1, representado mediante la siguiente fórmula (A) o (B), o una sal del mismo:



9. Medicamento que comprende, como componente efectivo, un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Medicamento, según la reivindicación 9, para su utilización en la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno óseo.

11. Medicamento, según la reivindicación 10, en el que el trastorno óseo es osteoporosis primaria y/o osteoporosis secundaria.

12. Medicamento, según la reivindicación 10, en el que el trastorno óseo es fractura y/o refractura ósea.

13. Medicamento, según la reivindicación 10, en el que el trastorno óseo es osteomalacia, osteitis fibrosa, aplasia ósea, trastorno óseo dialítico, hipoparatiroidismo, osteopenia debida a tumores tales como mieloma múltiple y etc., osteopenia debida a la administración de fármacos tales como esteroides y etc., osteopenia y artritis debidas a inflamación, enfermedad periodontal, metástasis ósea de cáncer, hipercalcemia, enfermedad ósea de Paget, espondilitis anquilosante, osteogénesis imperfecta, defecto óseo (defecto óseo alveolar, defecto mandibular, defecto óseo paroxístico de la infancia y etc.), artritis reumatoide, osteoartritis o rotura en los tejidos articulares.

14. Medicamento, según la reivindicación 9, para su utilización en la promoción de la regeneración ósea durante procedimientos quirúrgicos.

15. Medicamento, según la reivindicación 14, en el que los procedimientos quirúrgicos son restauración ósea y/o reconstrucción ósea.

16. Medicamento, según la reivindicación 14, en el que los procedimientos quirúrgicos son sustitución de articulaciones, restauración del canal medular (fusión medular, fusión intervertebral, fusión intercorporal lumbar posterior (PLIF), fusión lumbar posterior (PLF), fusión intercorporal lumbar transforaminal (TLIF) y etc.), expansión del canal medular, osteotomía, extensión ósea, reconstrucción dental, restauración de un defecto en el cráneo,

formación del cráneo, fusión separadora del hueso ilíaco utilizando un soporte óseo, trasplante óseo entre especies heterogéneas, trasplante óseo entre especies homogéneas, trasplante óseo autógeno, terapia de sustitución por trasplante óseo, restauración ósea o reconstrucción ósea después de la extirpación quirúrgica de un tumor maligno primario o metástasis ósea.

- 5
17. Medicamento, según la reivindicación 9, para su utilización en la profilaxis y/o el tratamiento de hipoparatiroidismo idiopático, espondilosis deformante, neutropenia, trombocitopenia, sarna o alopecia.
- 10
18. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos óseos.